Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

UNTERSUCHUNGEN ZUR THERAPIE DES MORBUS CROHN MIT SALAZOSULFAPYRIDIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Angelika Junker
aus Stuttgart-Hedelfingen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0040

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

UNTERSUCHUNGEN ZUR THERAPIE DES MORBUS CROHN MIT SALAZOSULFAPYRIDIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Angelika Junker
aus Stuttgart-Hedelfingen

1980

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Bieck
(Professor Dr. W. Dölle)
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. H. Niessen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. E i n l e i t u n g

1. Historie des Medikamentes 1

2. Merkmale des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa 2

3. Studien zur Frage der Wirksamkeit von Salazosulfapyridin (SASP) 3

- bei Colitis ulcerosa
- bei Morbus Crohn

4. Pharmakokinetik von SASP 4

5. Wirkungsweise von SASP 8

6. Nebenwirkungen von SASP 9

7. Interaktionen mit anderen Arzneistoffen 1o

8. Fragestellung 11

II. M a t e r i a l u n d M e t h o d e

1. Material 13

1.1. Patientenkollektiv 13

1.1.1. Bestimmung der Krankheitsaktivität 14

1.2. Gewinnung des Materiales aus Körperflüssigkeiten 14

1.2.1. Blutentnahme und Lagerung 16

1.2.2. Sammeln des Urines und Lagerung 16

1.3. Medikation 17

2. Methode 17

2.1. Geräte und Reagentien 17

2.2. Bestimmung von SASP 2o

2.3. Bestimmung von Sulfapyridin und Metaboliten 22

2.4. Bestimmung von 5-Aminosalicylsäure und acetylierter 5-Aminosalicylsäure 25

Seite

2.5. Bestimmung des Acetylatorphänotypes 26

2.6. Bestimmung von Kreatinin 27

2.7. Berechnung der Ergebnisse, Präzision, Statistik 27

III. Ergebnisse

1. prozentuale Acetylierung und Glucuronidierung von SP 33

2. Konzentration von SASP und Metaboliten in Blut und Urin 36

2.1. Einfluß des Acetylatorphänotypes 36

2.2. Einfluß der Krankheitsaktivität 37

2.3. Einfluß der Lokalisation der Erkrankung 37

2.3.1. bei Morbus Crohn 37

2.3.2. bei anderen Colitisformen 38

2.4. Einfluß einer Darmoperation 39

3. Tabellen der Ergebnisse 41

IV. Diskussion

1. Acetylatortyp 6o

2. Aktivität der Krankheit 64

3. Lokalisation der Krankheit 7o

4. Operation 71

5. Medikamente 74

6. Plasmakonzentration von 5-Aminosalicylsäure 75

7. Dosierung von Salazosulfapyridin 76

8. Patienten-Compliance 78

V. Zusammenfassung 79

VI. Literaturverzeichnis 82

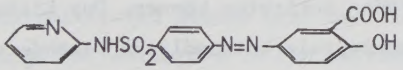
VII. Lebenslauf 96

I. Einleitung

I.1. Historie des Medikamentes

Die Idee zur Entwicklung des Pharmakons Salicylazosulfapyridin (SASP) stammte vor fast 4o Jahren von der schwedischen Ärztin Dr. NANNA SVARTZ. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wollte sie unter der Annahme einer infektiösen Genese in einem Molekül antibakterielle und antiphlogistische Eigenschaften vereinigen (1o3). Die neuesten Mittel der Chemotherapie waren zu jener Zeit die Sulfonamide. In Zusammenarbeit mit ASKELÖF und WILLSTAEDT von der schwedischen Firma Pharmacia entstand ein Produkt aus Sulfapyridin (SP) und 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), welches 194o unter dem Namen Salazopyrin (Synonyme: Azopyrin, Azulfidine (USA), Sulphasalazine (Großbritannien)) auf dem Markt erschien. Salazosulfapyridin lautet die internationale chemische Kurzbezeichnung.

Abb. 1: Strukturformel von Salazosulfapyridin



Die ursprünglich erhoffte Wirkung bei der rheumatoiden Arthritis trat nicht ein. In den folgenden Jahren wurde SASP empirisch in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eingesetzt. Bei zwei Patienten mit einer sehr selten nach akuter Amöbenruhr auftretenden chronischen ulcerösen Colitis konnte eine Remission erzielt werden (44). Eine Wirksamkeit von SASP beobachteten RAUCH und WEILAND bei 48 von 5o Patienten mit radiogen-induzierter Diarrhoe (87). Außerdem berichtete DOVER über 19 Patienten mit Sklerodermie, die alle eine subjektive Besserung unter Behandlung mit SASP erlebten (33). PERSON und ROGERS sahen bei 5 von 6 Personen

mit immunologisch typischem bullösem Pemphigoid, daß die Krankheit mit Sulfapyridin oder Dapsone, einem Sulfonderivat unter Kontrolle gebracht werden konnte (84).

I.2. Merkmale des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Morbus (M.) Crohn oder Enteritis regionalis ist eine 1932 von CROHN, GINZBURG und OPPENHEIMER als Ileitis terminalis beschriebene chronisch granulomatöse Entzündung (2o). Erst in den folgenden Jahren wurde erkannt, daß dieser M. Crohn nicht auf das Ileum beschränkt ist, sondern im gesamten gastrointestinalen Trakt von der Mundhöhle bis zum Anus auftreten kann (1o, 43, 51, 68, 1o8).
Die Inzidenz ist gering und beträgt in Nordeuropa ungefähr 2:1ooooo (69,1oo). Seit einiger Zeit scheint sie stetig zuzunehmen (4, 69,1oo, 1o5). Typische Merkmale des M. Crohn sind tiefe intramurale Fissuren und der segmentale Befall. Als Komplikation ist die innere und äußere Fistelbildung zu nennen, wobei Verbindungen zur Bauchdecke, zur Analregion, zum Darm, zur Blase, zur Scheide und zu Blutgefäßen auftreten können. Das histologische Bild ist durch transmurale entzündliche Veränderungen und epitheloidzellhaltige, nicht verkäsende Granulome vom Sarkoidosetyp in der Darmwand oder in den Lymphknoten gekennzeichnet (81).
Die Colitis ulcerosa hingegen beginnt meist im Rectum und breitet sich kontinuierlich nach proximal aus, wobei die Entzündung auf Mucosa und Submucosa beschränkt bleibt. In 95 % der Fälle treten rektale Blutungen auf (81).
Ein weiterer Unterschied beider Erkrankungen ist in ihrem klinischen Verlauf zu sehen. Auch nach "radikaler" Resektion wegen M. Crohn kommt es zu Rezidiven (11, 81), deren Risiko mit der Zeit nicht abnimmt (2, 1o5). Die Hauptgefahr einer lange ver-

laufenden Colitis ulcerosa liegt in der Entwicklung eines Coloncarcinoms. Bisher ist die Ätiologie dieser beiden chronischen Entzündungen unbekannt und seit Jahren Forschungsgegenstand (32, 36, 37, 38, 66, 1o7, 111).

I.3. Studien zur Frage der Wirksamkeit von Salazosulfapyridin

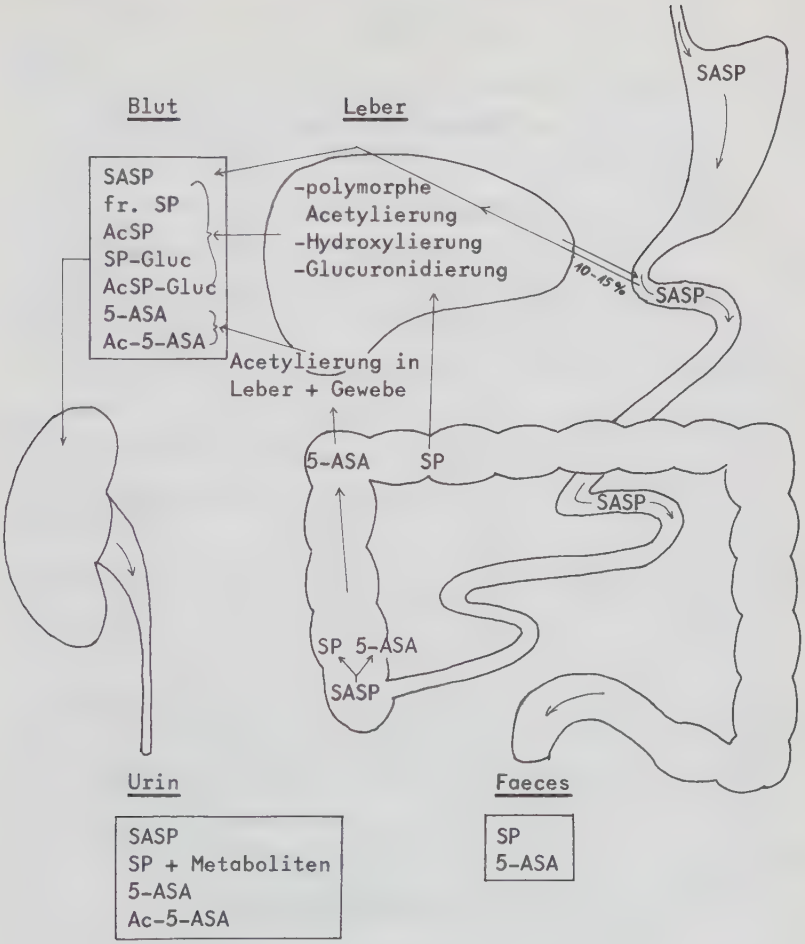
Seit 1942 wird SASP in der Therapie der Colitis ulcerosa eingesetzt. Wiederholt wurde über günstige Ergebnisse berichtet (8o, 1o3, 1o4). Die ersten kontrollierten Studien zu Beginn der 6o-er Jahre bestätigten den Wert des Arzneimittels bei aktiver Colitis ulcerosa (9, 29, 71, 1o6). MISIEWICZ u. Mitarb. beschrieben 1965 die Wirksamkeit einer über ein Jahr verabreichten Erhaltungsdosis von 2 g SASP/die als Rezidivprophylaxe (79). 1973 folgerten DISSANAYKE und TRUELOVE in Oxford aus ihren Untersuchungen, daß sogar eine unbeschränkte Fortsetzung der Erhaltungstherapie sinnvoll sei (31). - Obwohl SASP weit verbreitet zur Behandlung des M. Crohn eingesetzt wird und über einzelne Therapieerfolge berichtet wurde (46), liegen Ergebnisse einer kontrollierten Studie erst seit 1974 vor (3).
Die geringe Patientenzahl in den meisten Studien erschwert die statistische Beurteilung der Ergebnisse. ANTHONISEN et al. berichteten über einen guten symptomatischen Effekt bei 9 von 13 Patienten (3). Die Resultate der nordamerikanischen "National Cooperative Crohn's Disease Study" (NCCDS), einer ersten umfangreichen Untersuchung an 584 Probanden, veröffentlichten SUMMERS und SINGLETON 1977. Patienten mit einem Aktivitätsindex (s. II.1.1.1.) über 15o Punkte sprachen besser auf Prednison oder SASP im Vergleich zu Placebo an. Keinen Unterschied zwischen Prednison, SASP und Placebo ergab eine Erhaltungsdosis zur Rezidivprophylaxe bei geringer Aktivität (unter 15o) oder nach einer Darmoperation (1o2). In Großbritannien wurde die pro-

phylaktische Gabe des Medikamentes für 1 Jahr bei 43 asymptomatischen oder darmresezierten Patienten geprüft. Es konnte ebenfalls kein Unterschied gegenüber Placebo gefunden werden (1). In einer skandinavischen Studie zeigten sich in einem Zeitraum von 18 Monaten - allerdings statistisch nicht signifikant - weniger Rezidive, wenn kurz nach einer Darmresektion eine Erhaltungstherapie eingeleitet worden war (1o9).
Zur Zeit läuft in Deutschland eine Doppelblindstudie, in der SASP und 6-Methyl-Prednisolon einzeln und in Kombination gegen Placebo getestet werden (86).

I.4. Pharmakokinetik von Salazosulfapyridin

Trotz des langjährigen Gebrauches von SASP ist erst seit 1972 der Metabolismus dieses Arzneimittels genauer bekannt (21, 25, 26, 83, 94). Nach oraler Gabe werden 1o-15 % einer Dosis als SASP im Dünndarm resorbiert und gelangen entweder über die Galle (52, 94, 97) wieder in den Darm oder werden über die Nieren ausgeschieden (Abb. 2). Der Urin erhält eine gelbliche Farbe.
Die hohe Proteinbindung (99,9%) von SASP im Blut reduziert wahrscheinlich weder die biliäre Ausscheidung noch den Metabolismus, da die Dissoziationsrate groß ist (6o). Der überwiegende Teil des Medikamentes erreicht das Colon, wo nach Spaltung der Azobindung, vermutlich durch Einwirkung verschiedener physiologisch vorkommender Darmbakterien, SP und 5-ASA entstehen (82). Die Bedeutung der Darmflora ergab sich aus folgenden Beobachtungen:
1. PEPPERCORN und GOLDMAN fanden bei keimfreien Ratten keine Metaboliten von SASP im Blut oder Stuhl (82). Bei normal ernährten Ratten ist die Pharmakokinetik ähnlich wie beim Menschen (83). 2. AZAD KHAN u. Mitarb. sahen ein Absinken der SP-Konzentration im Blut bei gleichzeitiger Einnahme von Metronidazol, einem Antiprotozonenmittel oder einem Breitband-

Abb. 2: Pharmakokinetik von Salazosulfapyridin



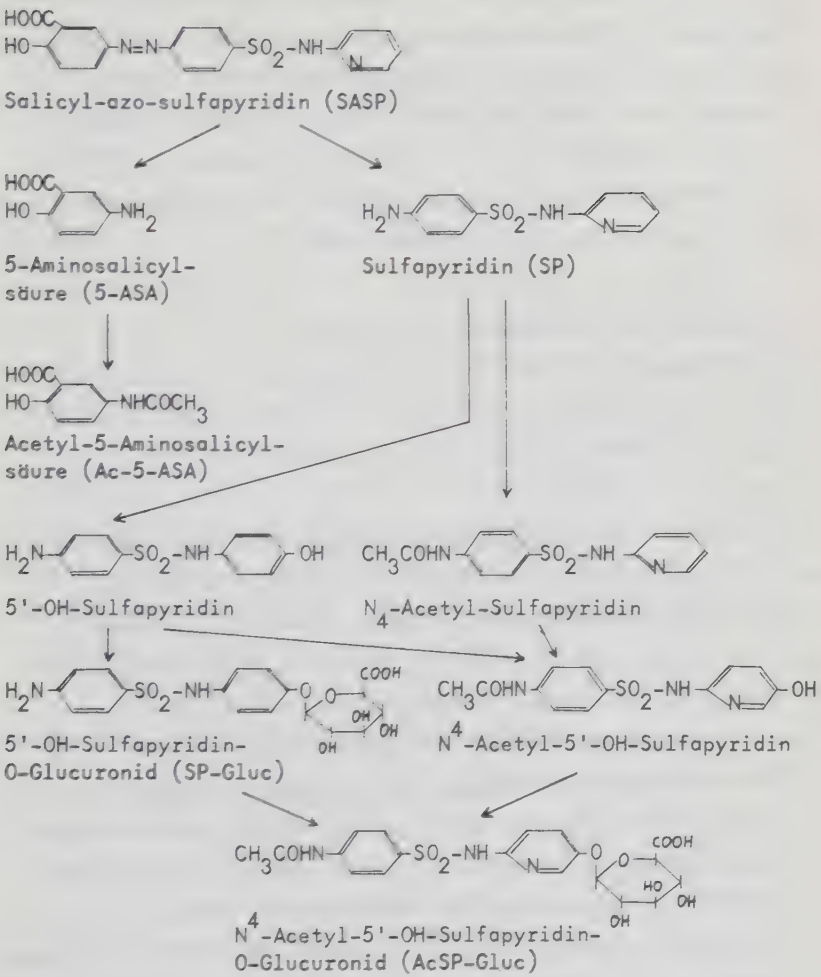
antibiotikum (7). 3. Schon 1973 stellten SCHRÖDER et al. (97) und 1974 DAS et al. (28) fest, daß Patienten nach Anlegen eines Ileostomas fast nur unverändertes SASP in den Faeces ausschieden. Wesentlich für die Interpretation ist, daß unter physiologischen Bedingungen die Zahl der Darmbakterien im Ileum gegenüber dem Colon gering ist (34).

Das Spaltprodukt Sulfapyridin (SP) wird aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit (1 g SP löslich in 65 ml Aceton bzw. in 3500 ml Wasser) gut resorbiert. Durch Konjugationsreaktionen wird SP polarer, d.h. wasserlöslicher und kann über die Nieren ausgeschieden werden (95). Wie alle Sulfonamide kann SP an der freien Aminogruppe in Position N^4 acetyliert und nach 5'-Hydroxylierung am aromatischen Ring glucuronidiert werden (s. Abb. 3). Im Blut findet man frühestens 3 bis 5 Stunden nach oraler Aufnahme von SASP freies SP und seine Metaboliten - acetyliertes SP (Ac-SP), glucuronidiertes SP (SP-Gluc), acetyliertes und glucuronidiertes SP (AcSP-Gluc). Die Muttersubstanz selbst ist nach 1 bis 2 Stunden nachweisbar (26, 94).

Der prozentuale Anteil der Acetylierung ist durch die genetisch festgelegte Aktivität der N-Acetyltransferase (EC 2.3.1.5.) der Leber und des Darmes (57) bestimmt und deshalb individuell konstant. Ebenso wie SP (96) unterliegen INH (4o), Sulfadimidin, Hydralazin (39), Dapsone (45), Nitrazepam (64), Phenelzin (62) und Procainamid (88) dieser polymorphen Acetylierung.

Man kann - für ethnische Gruppen prozentual verschieden (72) - ein Population in schnelle und langsame Acetylatortypen einteilen. Der Acetylatortyp hat klinische Konsequenzen wie DRAYER und REIDENBERG in einer zusammenfassenden Arbeit ausführen (35). Bei langsamen Acetylierern werden höhere Plasmakonzentrationen der genannten Arzneistoffe erreicht. Wirkung oder auch unerwünschte Nebenwirkungen sind bei vielen Medikamenten dosisbezogen,

Abb. 3: Metabolismus von Salazosulfapyridin



d.h. abhängig von der Konzentration im Plasma bzw. Gewebe (67). DAS und EASTWOOD fanden, sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei M. Crohn, unabhängig von der Aktivität oder der Dosis, eine intraindividuelle Konstanz der acetylierten Menge von SP (23). Das Spaltprodukt 5-Aminosalicylsäure wird fast vollständig im Stuhl ausgeschieden (83). Nur ein kleiner Teil wird absorbiert und in acetylierter Form im Urin wiedergefunden (94). Nach SCHRÖDER et al. ist der Metabolismus bei Gesunden und Patienten mit Colitis ulcerosa gleich (97).

I.5. Wirkungsweise von Salazosulfapyridin

Die Wirkungsweise von SASP ist noch weitgehend unbekannt. Als für die Wirksamkeit wichtig sah man früher die hohe Bindungsfähigkeit von SASP und 5-ASA an das subepitheliale Bindegewebe an (52).

Der Einfluß auf die Darmflora ist ungewiß. GORBACH et al. (48) bzw. COOKE (18) konnten keinen antibakteriellen Effekt nachweisen. Jedoch beobachteten LENDRUM u. Mitarb. bei schwerer aktiver Colitis nach Einnahme von SASP eine starke Reduzierung mehrerer Bakterienstämme. Bemerkenswert erscheint, daß eben diese Stämme besonders aktiv SASP spalten können (7o).

SASP beeinflußt auch den Wasser- und Elektrolyttransport im Darm. Bei Colitis ulcerosa und M. Crohn ist im Colon die Natrium- und Wasserresorption vermindert. Hieraus folgt ein Nettoverlust an Natrium und Wasser, den SASP sofort umkehrt (55).

Wie Acetylsalicylsäure (Aspirin^{R}) hemmt SASP die Synthese einiger Prostaglandine (17, 49). Die Prostaglandine E und F können Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen auslösen (17). Sie finden sich vermehrt im Stuhl und im venösen Blut des Colons bei aktiver Colitis ulcerosa (49). Eine Verringerung prostaglandininduzierter Durchfälle durch Acetylsalicylsäure konnten MENNIE et al. beobachten (78).

DAS u. Mitarb. zeigten, daß die klinische Besserung der Colitis ulcerosa positiv mit einer Gesamt-SP-Konzentration von 2o - 5o µg/ml Serum korrelierte. Diese Beziehung konnte weder zu SASP, 5-ASA noch zu SP oder seinen Metaboliten hergestellt werden (26). Nebenwirkungen (s.I.6) treten besonders bei Tagesdosen über 4 g auf, während bei Dosen von 2g/d keine Wirkung gesehen wurde. Daher empfehlen die Autoren, täglich 3 g SASP zu verabreichen.

Nach neueren Untersuchungen scheint 5-ASA die therapeutisch wirksame Komponente zu sein. AZAD KHAN et al. verglichen in einer kontrollierten Studie den Effekt von rektal als Einlauf appliziertem SASP, SP und 5-ASA bei Patienten mit sigmoidoskopisch nachgewiesener aktiver Colitis ulcerosa. Eine histologisch gesicherte Besserung fand sich in 3o % der mit SASP oder 5-ASA behandelten Fälle, jedoch nur in 5 % derjenigen, die SP erhielten (8). Auch bei Patienten mit idiopathischer Proctitis konnten HEES et al. in einem Vergleich von SP-, 5-ASA- und Placebo-Suppositorien über eine eindeutige Tendenz zugunsten von 5-ASA als Wirkstoff berichten (58).

I.6. Nebenwirkungen von Salazosulfapyridin

Für dosisbezogene, d.h. toxische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und seltener auftretende Symptome (hämolytische Anämie, zwischenzeitliche Reticulocytose, Cyanose) ist wahrscheinlich der Metabolit SP verantwortlich. SCHRÖDER und EVANS führtenan 27 gesunden Freiwilligen eine Studie mit 4 g SASP/d über 5 Tage durch und sahen bei langsamen Acetylatoren häufiger Nebenwirkungen und korrespondierend höhere Gesamt-SP-Konzentrationen (95). DAS u. Mitarb. fanden Nebenwirkungen meist einhergehend mit einer Serumkonzentration von mehr als 5o µg Gesamt-SP/ml. 24 von 28 Personen mit Neben-

wirkungen waren langsame Acetylierer. Nach Absetzen des Medikamentes oder Reduktion der Dosis verschwanden die unerwünschten Symptome (27). Seltene, schwere Nebenwirkungen wie Agranulocytose (27), Lyell-Syndrom (1o1) oder Pancreatitis (14) korrelieren nicht mit der Höhe der Serumkonzentration von SASP oder einem Metaboliten. Kürzlich berichteten WERLIN und GRAND über zwei Kinder mit Colitis ulcerosa, bei denen nach Einnahme von SASP blutige Durchfälle und Erbrechen auftraten, obwohl die Krankheit selbst nur noch eine geringe Aktivität aufwies (11o). Ein Lupus-erythematodes-Syndrom wurde bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa beobachtet, dessen Zusammenhang mit der Medikation von SASP in einem Reexpositionsversuch gesichert werden konnte (61).

I.7. Interaktionen mit anderen Arzneistoffen

Zuvor (s. I.4., S. 4) wurde schon auf den Effekt von Metronidazol und eines Breitbandantibiotikums hingewiesen.
Eisensulfat oral mit SASP zusammen gegeben, verringert dessen Konzentration im Blut, jedoch nicht die von SP. Hieraus läßt sich eine Chelatbildung zwischen Eisen und SASP im Dünndarm vermuten (22).
Eine weitere Interaktion wurde mit Cholestyramin (Quantalan^{R}) an Ratten beobachtet, die SASP ähnlich wie der Mensch metabolisieren (83). Dieses basische Anionenaustauscherharz erhöht die SASP-Exkretion im Stuhl und vermindert die SP-Ausscheidung im Urin infolge einer herabgesetzten bakteriellen Spaltung (85). Therapeutisch wird Cholestyramin bei Hypercholesterinämien oder bei chologenen Diarrhoen eingesetzt. Die Wirkung wird in einer Bindung der Gallensalzanionen im Darm gesehen, deren enterohepatischer Kreislauf unterbrochen wird.
SASP senkt die Bioverfügbarkeit von Digoxin, jedoch nicht die

des vollständig resorbierbaren Herzglykosides Digitoxin (63).

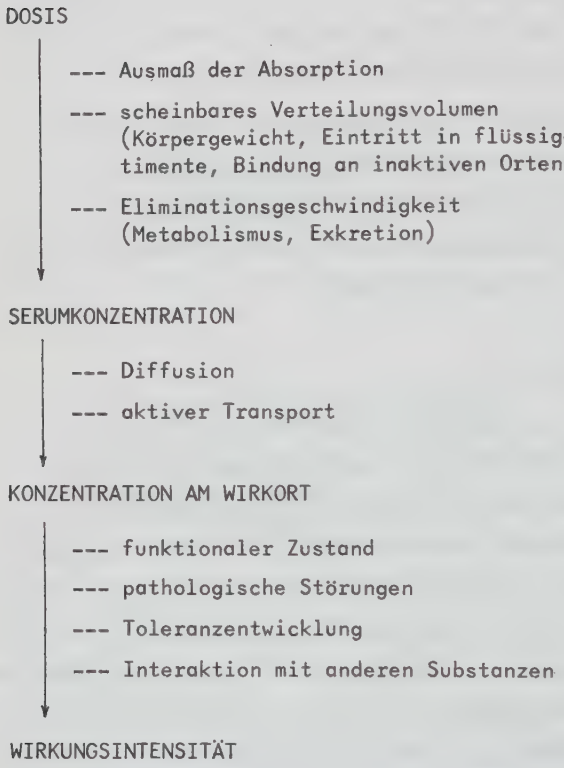
Glucocorticoide werden häufig im akuten Schub in Kombination mit SASP verabreicht. Ihre Wirksamkeit zur Einleitung einer Remission ist bekannt (99, 106). Eine Studie von AZAD KHAN und TRUELOVE ergab, daß Prednisolon die Plasmakonzentration von SASP und seinen Metaboliten nicht verändert (7).

FRANKLIN und ROSENBERG beschrieben 1973 unter einer SASP-Therapie eine Verminderung der Folsäureresorption, die bei M. Crohn und Colitis ulcerosa bereits abgeschwächt ist. Der Mechanismus dieser Interaktion ist unbekannt, aber spezifisch für die Muttersubstanz (42).

I.8. Fragestellung

Für die erreichbare Plasma- und Gewebskonzentration von SASP und seiner Abbauprodukte sind mehrere Faktoren wichtig: Dosierung, Absorption, Verteilung, Elimination (s. Abb. 4). Es ist anzunehmen, daß dadurch letztlich auch die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanz beeinflußt wird. Es liegen einige pharmakokinetische Untersuchungen an Gesunden und an Patienten mit Colitis ulcerosa vor (26, 28, 94, 97). Es wurde jedoch noch keine Studie ausschließlich an Patienten mit M. Crohn durchgeführt, einer Krankheit, die hinsichtlich der Klinik eindeutig von der Colitis ulcerosa abzutrennen ist. Da bei den erwähnten nicht prospektiven Studien keine einheitlichen Dosierungen gewählt wurden, fehlt eine Grundvoraussetzung für einen Vergleich. Bei Patienten, die an einer multizentrischen Doppelblindstudie teilnehmen, um die therapeutische Wirksamkeit von SASP und 6-Methyl-Prednisolon bei M. Crohn zu prüfen (86), wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen von SASP, 5-ASA, SP und seinen Metaboliten unter Wahrung der Doppelblindheit gemessen.

Abb. 4: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Medikamenten und Faktoren, die diese beeinflussen



Folgende Faktoren sollten bezüglich ihrer Wirkung auf die SASP-Kinetik untersucht werden:

a) der genetisch bedingte Acetylatortyp
b) die Aktivität der Krankheit
c) die Lokalisation der Krankheit
d) die Auswirkung einer Darmresektion
e) die Begleitmedikation.

II. Material und Methode

II.1. Material

II.1.1. Patientenkollektiv

Die Plasma- und Urinkonzentrationen von Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}) und seinen Metaboliten wurden bei Patienten gemessen, die sich entweder in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen oder der Medizinischen Klinik Bad Cannstatt befanden oder durch die gastroenterologische Nachsorgeambulanz der Medizinischen Universitätsklinik betreut wurden.

Bei 68 Patienten (33 Frauen, 35 Männer) zwischen 16 und 53 Jahren, im Durchschnitt 31 Jahre alt, war M. Crohn und bei 19 Patienten (12 Frauen, 7 Männer) zwischen 19 und 78 Jahren, im Durchschnitt 42 Jahre alt, Colitis ulcerosa diagnostiziert worden. Eine sichere Zuordnung zu einer der beiden chronischen Darmentzündungen konnte bei 8 Patienten (5 Frauen, 3 Männer) zwischen 2o und 53 Jahren, im Mittel 34 Jahre alt, nicht erfolgen.

Folgende Diagnosen waren bei je einem Patienten gestellt worden: Strahlenenteritis (weibl., 54 Jahre), Coloncarcinom (männl., 6o Jahre), Rectosigmoiditis (männl., 63 Jahre).

Die Diagnose M. Crohn wurde nach den Kriterien einer Crohn-Studie gestellt (86). Eine Colitis ulcerosa wurde aufgrund relativ typischer endoskopischer, röntgenologischer und klinischer Befunde diagnostiziert, nachdem ein M. Crohn sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die laborchemischen Daten wurden den Krankenblättern entnommen. Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, γ-Glutamyl-Transpeptidase, Serumkreatinin und Serumharnstoff als Parameter

der Leber- bzw. Nierenfunktion lagen bei allen Patienten im Normbereich.

II.1.1.1. Bestimmung der Krankheitsaktivität

Bei Crohn-Patienten wurde durch Ermittelung eines Aktivitätsindexes versucht, die unterschiedliche Akuität der Erkrankung numerisch zu erfassen. Dieser von BEST et al. (12) entwickelte Index berücksichtigt subjektive und objektiv meßbare Parameter, denen eine bestimmte Punktzahl zugeordnet wird (s. Abb. 5). Die Patienten mußten jeweils eine Woche lang täglich die Stuhlfrequenz, die Stärke ihrer Bauchschmerzen und das Allgemeinbefinden notieren. Eventuell vorhandene abdominale Resistenzen, Fisteln, Arthritis oder Arthralgien, Iritis oder Uveitis, anale Ulcera oder perirektale Abszesse, Läsionen der Haut oder Mundschleimhaut wie Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Erythema nodosum wurden vom Arzt angegeben. Als meßbare Kriterien wurden Körpergewicht, Hämatokrit sowie die Körpertemperatur über 37,5°C erfaßt. Das Standardgewicht entspricht dem in den wissenschaftlichen Geigy-Tabellen aufgeführten "Durchschnittsgewicht". Eine symptomatische Durchfallsbehandlung wurde bei der Errechnung des Indexes nicht berücksichtigt, wenn es sich um einen Zustand nach Darmoperation handelte. Definitionsgemäß bedeutet eine Punktzahl unter 15o einen zufriedenstellenden, zwischen 15o und 2oo einen noch befriedigenden und über 2oo einen schlechten Gesundheitszustand.

II.1.2. Gewinnung des Materiales aus Körperflüssigkeiten

Alle Patienten hatten das Medikament mindestens 5 Tage lang regelmäßig eingenommen und befanden sich somit hinsichtlich der Arzneimittelverteilung im Körper in einem Gleichgewichtszustand, im sogenannten "steady-state" (94).

Abb. 5: Berechnung der Aktivität

	Parameter	Faktor
X_1	Zahl der flüssigen oder sehr weichen Stühle in einer Woche	mal 2
X_2	Summe von 7 täglichen Aussagen über abdominelle Schmerzen. o = keine, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark	mal 5
X_3	Summe von 7 täglichen Beurteilungen des Allgemeinbefindens. 0 = i. allgemeinen gut, 1 = nicht ganz gut, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich	mal 7
X_4	Symptome oder Befunde, von denen angenommen wird, daß sie zum M. Crohn in Beziehung stehen 1.) Arthritis oder Arthralgien 2.) Läsionen der Haut oder Mundschleimhaut wie Pyod. gangraen., stomat. aphth., eryth. nodosum 3.) Iritis oder Uveitis 4.) Anale Ulcera oder perirectale Abszesse 5.) Andere mit dem Darm in Beziehung stehende Fisteln (enteroenterale, viscerocutane..) 6.) Temperaturen über 37,5° C letzte Woche zutreffende Punkte	mal 2o
X_5	Symptomatische Durchfallbehandlung (z.B. Opiate, Reasec, Kohle, Mexaform, Stopfpulver, Cholestyramin) wenn ja 1	mal 3o
X_6	Resistenz im Abdomen keine = 0, fraglich = 2, sicher = 3	mal 1o
X_7	47 - Hk (Männer), 42 - Hk (Frauen)	mal 6
X_8	$1oo \times \left(1 - \frac{\text{Gewicht}}{\text{Standardgewicht}} \right)$	mal 1

$$\text{Aktivitätsindex} = 2X_1 + 5X_2 + 7X_3 + 2oX_4 + 3oX_5 + 1oX_6 + 6X_7 + 1X_8$$

II.1.2.1. Blutentnahme und Lagerung

Bei stationären Patienten wurde morgens gegen 8.3o Uhr vor der Medikamenteneinnahme 1o-2o ml Blut in heparinisierte Röhrchen abgenommen. In der Ambulanz wurde Blut in gleicher Weise zwischen 8.oo und 9.3o Uhr entnommen. Diese Patienten hatten Azulfidine^{R} entweder am selben Morgen oder am Abend zuvor letztmals eingenommen. Da SP-Metabolite frühestens 3 bis 5 Stunden nach oraler Gabe von SASP im Blut auftreten und ihr Konzentrationsmaximum nach etwa 12 Stunden erreichen (26, 94), wurden trotz einer morgendlichen Dosis alle Patienten unter ungefähr gleichen Bedingungen erfaßt. Das Blut wurde mit 34oo U/min. bei 2o^{o}C 1o Minuten zentrifugiert und anschließend das Plasma in Röhrchen aus Polystyrol bei -2o^{o}C bis zur Analyse aufbewahrt.

II.1.2.2. Sammeln des Urines und Lagerung

Am Morgen vor der Blutentnahme wurde mit dem Sammeln des 24-Stunden-Urines in 2ooo ml fassende, verschließbare Kunststoffbehälter begonnen. Das 24-h-Volumen wurde notiert, der pH-Wert an einem Spezialindikatorstreifen abgelesen und die Kreatininkonzentration im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik bestimmt (s. II.2.6). Eine Urinmenge von ca. 5o ml wurde in Einmal-Bechern bei 4^{o}C im Kühlraum gelagert, sowie ein weiteres Aliquot bei -2o^{o} C eingefroren. Eine 14-tägige Lagerung bei 4^{o}C verändert die Konzentrationen der SP-Metabolite nach SCHRÖDER (93) nicht. Eigene Untersuchungen zeigten selbst nach 1o Wochen keine Konzentrationsunterschiede.
Falls von den ambulanten Patienten kein Sammelurin erhältlich war, wurde Spontanurin zur Acetylatortypbestimmung für einige Tage im Kühlraum bei 4^{o}C aufbewahrt.

II.1.3. Medikation

Die tägliche Azulfidine^{R}-Dosis betrug bei Patienten der Crohn-Studie 3 g in Form von 3 x 2 Tbl. zu o,5 g. Im gesamten Krankengut lag die Dosierung zwischen 1,5 und 6 g/d.

Patienten im akuten Schub oder Studienteilnehmer erhielten teilweise Glucocorticoide (Urbason^{R}, Decortin^{R}H, Medrate^{R}). Weitere, bei Bedarf verabreichte Arzneimittel waren: Eisenpräparate (Eryfer^{R}, Spartocine^{R}), Antidiarrhoika (Reasec^{R}, Quantalan^{R}, Imodium^{R}, Kohle), Immunsuppressiva (Imurek^{R}), Antirheumatika (Amuno^{R}) und Antacida (Solugastril^{R}, Gelusil-Lac^{R}, Gastro-Teknosal^{R}). Bei hohem Aktivitätsindex und Diarrhoe wurde häufig die Ernährung vollkalorisch auf hauptsächlich im oberen Dünndarm resorbierbare Elementardiät (Survimed^{R}, Precitene^{R}, Biosorbin^{R}, Meritene^{R}, Vivasorb^{R}) umgestellt.

II.2. Methode

2.1. Geräte und Reagentien

Aminco-Bowman, Spectrofluorometer J 4-896o mit
Aminco Photomultiplier Photometer J lo-222 A
American Instrument Company, Silver Spring, Maryland, USA

Capilettor^{R}(1-5 µl, lo-5o µl), Labora Mannheim,
GmbH für Labortechnik

Digital pH-Meter, Bachofer, Laboratoriumsgeräte, Reutlingen

Einmal-Becher (5o ml) aus Polystyrol, No. 7557o,
W. Sarstedt, Rommelsdorf, 5223 Nümbrecht

Eppendorf-Photometer, Netheler und Hinz GmbH, Hamburg

Eppendorf-Pipetten (1oo µl, 2oo µl, 1ooo µl)

graduierte Glaspipetten (1o ml)

Kühlzentrifuge, Typ 5912 (1974), Heraeus Christ GmbH,
Osterode/Harz

Proberöhrchen aus Polystyrol mit Rundboden, No. 16o1o1,
C.A. Greiner und Söhne, Kunststoffwerke, 744o Nürtingen

Rotationsmischer, Werkstatt der Medizinischen Klinik, Tübingen

Spezialindikatorstäbchen (pH 4,o - 7,o) Art. 9542, Merck, Darmstadt

Urinsammelflaschen (2 l) mit Schraubverschluß, No. 7758o, W. Sarstedt

Chemikalien

Äthanol rein p.a.

5-Aminosalicylsäure (5-Amino-2-Hydroxybenzoesäure) Nr. 82oo95, Merck-Schuchardt, Hohenbrunn bei München

Ammoniumamidosulfonat p.a.

iso-Buthylmethylketon p.a.

Essigsäure 96 %

Essigsäureanhydrid p.a.

Essigsäure-iso-amylester reinst: zweimal mit 2N-NaOH, einmal mit 2N-HCl, zweimal mit destilliertem Wasser waschen, jeweils im Verhältnis lo:l

ß-Glucuronidase/Arylsulfatase, Kontr. Nr. lo4744l und 113142, Boehringer & Söhne, Mannheim

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4) p.a.

Kaliumhydrogenphosphat (K_2HPO_4) p.a.

N-(Naphthyl-1)äthylendiammoniumdihydrochlorid p.a.

Natriumacetat krist. p.a.

Natriumchlorid (NaCl) krist. p.a.

Natriumnitrit ($NaNO_2$) krist. p.a.

Natronlauge (NaOH) 2N

ortho-Phosphorsäure mind. 85 %

Salicylazosulfapyridine coated, Charge No. 6427 (Reinheitsgrad 96,8 %), Pharmacia AB, Uppsala, Schweden

Salzsäure (HCl) o,5 N, 1N, 4N, 5N

Sulfapyridin pharm., Contr.A., 3568o, Serva Entwicklungslabor, Heidelberg

Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Chemikalien von der Firma Merck, Darmstadt, bezogen.

Pufferlösungen

1M-Acetatpuffer, pH 4,7 : 5,9 ml 96 % Essigsäure und 8,2 g Natriumacetat wurden je mit destilliertem Wasser auf 2oo ml aufgefüllt, beide Lösungen gemischt und mit 2N-NaOH auf einen pH-Wert von 4,7 eingestellt.

o,5M-Phosphatpuffer, pH 6,o: 57,o6 g K_2HPO_4 bzw. 34,o2 g KH_2PO_4 wurden mit destilliertem Wasser auf 5oo ml aufgefüllt, im Verhältnis 1:3 gemischt und durch Zugabe einiger Tropfen ortho-Phosphorsäure auf einen pH-Wert von 6,o eingestellt.

Sonstige Lösungen

o,8%-Ammoniumamidosulfonat-Lösung: 1,6 g NH_4-Amidosulfonat ad 2oo ml Aqua bidest. Die Lösung ist mindestens 7 Tage im Kühlschrank bei 4° C haltbar (54).

N-acetylierte 5-ASA-Standardlösung: 25 mg Ac-5-ASA ad 1oo ml Aqua bidest. Die Standardlösung wurde bei 4°C aufbewahrt. Die N-Acetylierung* der 5-Aminosalicylsäure erfolgte in Anlehnung an die von HANSSON (53) erwähnte Methode. 1 g 5-ASA wurde in 4 ml Essigsäureanhydrid gelöst, geschüttelt und 2o Minuten stehengelassen. Dann wurde die Lösung in 25 ml eiskaltes Wasser gegeben und die restliche, nicht acetylierte wasserunlösliche 5-ASA mittels Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde mit Natriumbicarbonat alkalisiert (pH 6,o). Die Auskristallisierung erfolgte bei 4° C im Kühlschrank. Anschließend wurde nochmals in Wasser rekristallisiert.
Bei Dünnschichtchromatographie der gewonnenen rosafarbenen Kristalle ließ sich keine 5-ASA nachweisen. Die mikroskopische Schmelzpunktbestimmung ergab 234°C (283°C für 5-ASA) und lag etwas höher als von HANSSON angegeben (222-223°C). Mit der

Kernresonanzspektrometrie* konnte zwischen einer stattgehabten N-Acetylierung und einer möglichen O-Acetylierung nicht unterschieden werden, 5-ASA war jedoch auch mit dieser Methode nicht mehr nachzuweisen.

o,8 % N-(Naphthyl-1)äthylendiammoniumdihydrochlorid-Lösung:
1,6 g N-(Naphthyl-1)äthylen. ad 2oo ml Aqua bidest.
Bei jedem Versuchsansatz wurde die Lösung frisch hergestellt.

o,12 % Natriumnitrit-Lösung: 24o mg $NaNO_2$ ad 2oo ml Aqua bidest. Die Lösung ist mindestens 7 Tage im Kühlschrank bei 4^{o} C haltbar (54).

Salazosulfapyridin-Standardlösung: 2o mg SASP wurden, gelöst in Äthanol, auf 1oo ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt, gerührt und verschlossen bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Sulfapyridin-Standardlösung: 1oo mg SP wurden mit Äthanol auf 1oo ml aufgefüllt, der Glaskolben verschlossen und unter leichter Temperaturerhöhung und Rühren SP in Lösung gebracht. Die Aufbewahrung erfolgte bei Zimmertemperatur.

II.2.2. Bestimmung von Salazosulfapyridin

SASP wurde nach einem von SANDBERG und HANSSON angegebenen kolorimetrischen Verfahren bestimmt (9o).
Die Urin- oder Plasmaproben wurden angesäuert, um optimale Bedingungen für die Extraktion in Essigsäure-iso-amylester zu erhalten. Nach Zugabe von NaOH zur organischen Phase wurde die entstandene orange Farbe des SASP-dinatriumsalzes bei 436 nm photometrisch gemessen. Es erfolgten jeweils Doppelbestimmungen.

---

*Für die Hilfestellung bei der Durchführung der Acetylierung und der Reinheitsprüfung bin ich Frau Dr. Brinkschulte und Herrn Prof. Dr. Kovar zu Dank verpflichtet.

Ausführung der Extraktion:

I. in 15 ml Reagenzgläser mit Glasstopfen wurden pipettiert:

1 ml HCl (1M für Plasma, o,5M für Urin)

1 ml Plasma oder Urin

4 ml Essigsäure-iso-amylester

Extraktion (s.u.).

II. in frische 15 ml Reagenzgläser wurden pipettiert:

3 ml der organischen Phase

4 ml o,5N NaOH

Reextraktion (s.u.)

III. Verwerfen der organischen Phase (Absaugen mit Wasserstrahlpumpe)

IV. Extinktionsmessung (s.u.)

Zur Extraktion wurden die Gläser verstöpselt, der Inhalt mit Hilfe eines Rotationsmischers 5 Minuten gemischt und mit 34oo U/min. bei 2o° C lo Minuten zentrifugiert. Die Extinktion der wässerigen Phase wurde in Quarzküvetten - Schichtdicke 1 cm - gegen Wasser abgelesen.
Bei Konzentrationen über 12o µg/ml Urin wurde die Bestimmung mit verdünntem Urin (o,2 oder o,5 ml ad 1 ml Aqua bidest.) wiederholt, da die Standardkurve bei Konzentrationen über 14o µg/ml nicht mehr linear verläuft. Proben mit 4, lo, 5o µg SASP in 1 ml destilliertem Wasser wurden mit jeder Analysenserie zur Ermittlung einer Standardkurve analog gemessen.
Der Extinktionsunterschied zwischen einem Plasma- bzw. Urinleerwert und einer Leerprobe aus Wasser entsprach einer Konzentration kleiner als o,6 ug bzw. 2,5 µg SASP/ml.

II.2.3. Bestimmung von Sulfapyridin und Metaboliten:

Zur Bestimmung von SP und Metaboliten wurde die Methode nach HANSSON und SANDBERG benutzt (54). Es erfolgten jeweils Doppelbestimmungen.

Freies SP und acetyliertes SP (AcSP), sowie SP-Hydroxid wurden direkt in iso-Butylmethylketon extrahiert, SP-Glucuronid (SP-Gluc) und acetyliertes SP-Glucuronid (AcSP-Gluc) mußten zuvor mittels ß-Glucuronidase/Arylsulfatase enzymatisch hydrolisiert werden. NaCl bewirkte eine Erhöhung der extrahierten Menge infolge eines "Aussalzeffektes". Danach erfolgte die Reextraktion in Salzsäure. Mit diesen Schritten wurden störende Einflüsse auf die Nachweisreaktion durch einen hohen Leerwert des biologischen Materiales und durch das zweite Amin, die 5-Aminosalicylsäure, vermieden. In der sauren Phase wurde das freie SP mit der Bratton-Marshall Reaktion (16) ohne und nach Erhitzen, welches die Abspaltung der Acetylgruppe bewirkt, nachgewiesen. Diese Diazofarbreaktion vollzieht sich an der freien Aminogruppe des Moleküls: durch Kuppeln der Diazoniumverbindung, die sich im sauren Milieu nach Zugabe von Natriumnitrit an der Aminogruppe ausbildet, mit N-(Naphthyl-1)-äthylendiammoniumdihydrochlorid, einem aromatischen Amin, entsteht ein purpurroter Azofarbstoff. Die Farbe ist mindestens 24 Stunden stabil (93).

Die Gesamtmenge an freiem SP und Metaboliten wurde durch enzymatische Hydrolyse und Hitzespaltung ermittelt.

Die einzelnen Produkte können durch Differenzbildung errechnet werden (s. Schema):

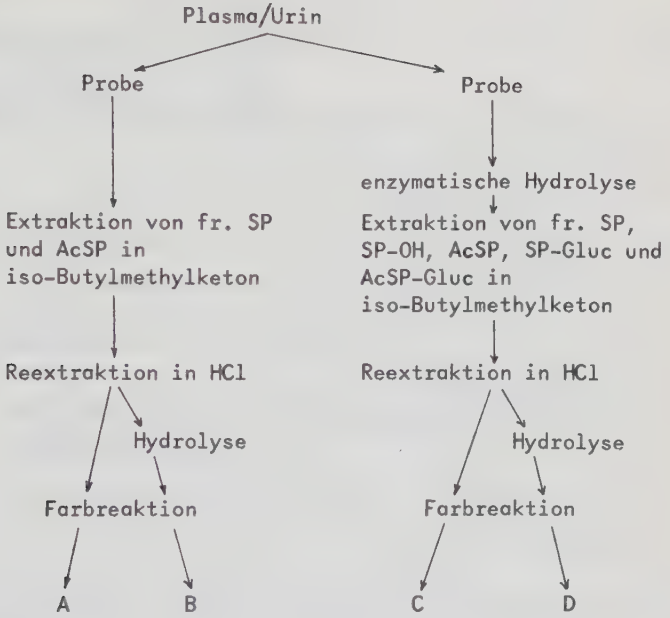
A = freies SP

B-A = AcSP

C-A = SP-Gluc

D-B-C+A = freies SP und Metabolite

Schema der Analyse:



Ausführung der Extraktion:

I. in 15 ml Rundgläser mit Schliffstopfen wurden pipettiert:

1 ml Plasma (oder 1 ml Urin (1:lo mit Aqua bidest. verdünnt))

1 ml 1 M Acetatpuffer, pH 4,7:

ohne enzymatische Hydrolyse

A/B

+ ca. o,5 g NaCl

+ 5 ml iso-Butylmethylketon

mit enzymatischer Hydrolyse

C/D

+ 2o µl ß-Glucuronidase/ Arylsulfatase, mischen, verstöpseln, mind. 3 h im Wasserbad bei 38° C inkubieren

Extraktion (s.u.)

II. in frische 15 ml Spitzgläser, die in Eiswasser standen, wurden transferiert:

3 ml 4M HCl

3 ml der organischen Phase

Reextraktion (s.u.)

III. Verwerfen der organischen Phase (Absaugen mit Wasserstrahlpumpe)

Farbreaktion:

in 15 ml Rundgläser wurden pipettiert:

ohne Hitzehydrolyse

A/C

1 ml der salzsauren Phase (Gläser standen in Eiswasser)

mit Hitzehydrolyse

B/D

1 ml der salzsauren Phase, verstöpseln, 1o min. bei mind. 8o°C im Wasserbad erhitzen, abkühlen lassen

+ 1 ml o,12 % $NaNO_2$-Lösung, mischen

nach 3 min. + 1 ml o,8% NH_4-Amidosulfonat-Lösung, mischen

nach 3 min. + 1 ml o,8% N-(Naphthyl-1)äthylen.-Lösung, mischen

nach > 1 min. Extinktionsmessung (s.u.)

Zur Extraktion wurden die Phasen in einem Rotationsmischer 5 Minuten durchmischt und mit 3400 U/min. 10 Minuten bei 0° C zentrifugiert. Die Extinktion der Proben wurde bei 546 nm in Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm gegen destilliertes Wasser gemessen.
Bei der Extinktionsmessung entsprach der Unterschied nach Extraktion von SP aus Plasma bzw. Urin und aus einer wässerigen Leerprobe einer Konzentration von maximal 0,4 µg SP/ml Plasma bzw. 2 µg SP/ml Urin. Zur Erstellung einer Standardkurve wurden bei jeder Untersuchungsreihe Proben mit 0, 5, 20 und 50 µg SP in 1 ml destilliertem Wasser analysiert.

II.2.4. Bestimmung von 5-Aminosalicylsäure und acetylierter 5-Aminosalicylsäure

Im Plasma wurde die Gesamtkonzentration an 5-ASA und Ac-5-ASA in Anlehnung an die von HANSSON beschriebene Methode gemessen (53). Es erfolgten jeweils Doppelbestimmungen.
Nach Acetylierung von 5-ASA mittels Essigsäureanhydrid wurde die acetylierte Form in iso-Butylmethylketon extrahiert, um den störenden Einfluß eines hohen Plasma-Leerwertes zu umgehen. Nach Reextraktion in Phosphatpuffer wurde die Fluoreszenz der Probe bei einer Exzitation von 310 nm und einer Emission von 430 nm im Vergleich zu destilliertem Wasser gemessen.

Wegen der sehr niedrigen Konzentration von 5-ASA im Blut wurden 2 ml Plasma analysiert.

Ausführung der Extraktion:

I. in 15 ml Rundgläser wurden transferiert:

2,0 ml Plasma
20,0 µl Essigsäureanhydrid, mischen
0,2 ml 5 M HCl
5,0 ml iso-Butylmethylketon

Extraktion (s.II.2.2.)

II. in frische 15 ml Rundgläser wurden pipettiert:

4 ml der organischen Phase

3 ml Phosphatpuffer, pH 6,o

Reextraktion (s.II.2.2.)

III. Verwerfen der organischen Phase (Absaugen mit Wasserstrahlpumpe

IV. Messung der Fluoreszenz (s.o.)

Bei jeder Meßreihe wurden Proben mit o; o,5; 2,5; 5 µg Ac-5-ASA in 2 ml destilliertem Wasser mituntersucht, um eine Standardkurve zu ermitteln.
Der Plasmaleerwert entsprach einer Konzentration unter o,o5 µg Ac-5-ASA/ml.

II.2.5. Bestimmung des Acetylatorphänotypes:

Die Bestimmung erfolgte entsprechend der vereinfachten Methode nach SCHRÖDER (93). In allen Fällen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.
Das Prinzip besteht darin, in einer größeren (5o µl) Urinprobe das nicht acetylierte Sulfapyridin und in einem kleineren Aliquot (2o µl) desselben Urins, nach saurer Hydrolyse zur Abspaltung der Acetylgruppe, die Gesamtmenge an SP und Metaboliten zu messen. Dies geschieht mittels einer Diazofarbreaktion nach Bratton-Marshall an der freien Aminogruppe des Sulfonamidanteils von SP (s. II.2.3.). Die Farbintensität der beiden Proben wurde, wie von SCHRÖDER beschrieben, optisch verglichen sowie zusätzlich die Absorption mit einem Photometer bei 546 nm gemessen. Wies der kleinere, hydrolysierte Anteil eine dunklere purpurrote Farbe auf, so konnte die entsprechende Person als

schneller Acetylator klassifiziert werden, da mehr als 6o % der ausgeschiedenen SP-Gesamtmenge in acetylierter Form vorlagen. Im andern Fall handelte es sich um einen langsamen Acetylierer.

Ausführung:

in 15 ml Spitzgläser gleicher Schichtdicke mit Schliffstopfen pipettierte man:

5o µl Urin	2o µl Urin
+ 1 ml 4M HCl	+ 1 ml 4M HCl verstöpseln, bei mind. 8o°C 5 min. im Wasserbad hydrolysieren, abkühlen lassen

+ 1 ml o,12 % $NaNO_2$-Lösung

nach 2 min. + 1 ml o,8 % NH_4-Amidosulfonat-Lösung*, mischen

nach 2 min. + 1 ml o,8 % N-(Naphthyl-1)äthylen.-Lösung, mischen

nach >1 min. Farbvergleich (s.o.)

II.2.6. Bestimmung von Kreatinin:

Die Messung der Kreatininkonzentration im Urin erfolgte im SMA 12/6o. Das Verfahren beruht auf einer Farbreaktion des Kreatinins mit alkalischer Pikratlösung (JAFFE-Reaktion).

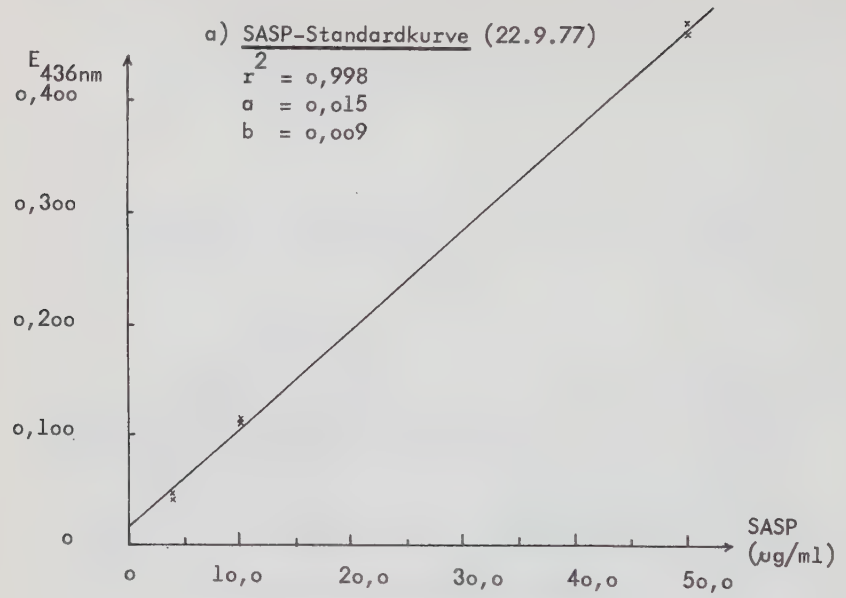
II.2.7. Berechnung der Ergebnisse, Präzision, Statistik

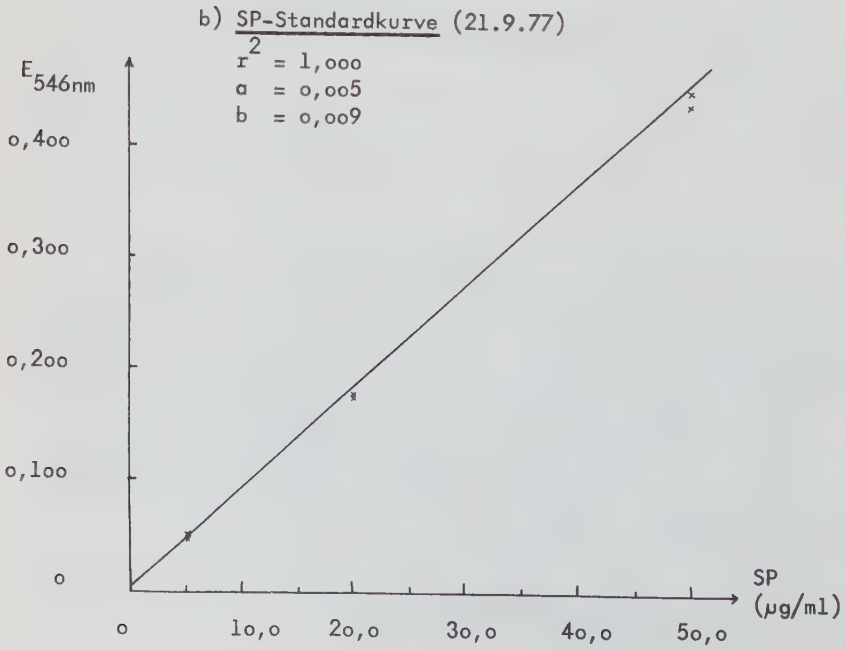
Aus den Doppelbestimmungen der Standardproben mit 3 verschiedenen Konzentrationen wurde mit Hilfe eines Computers (HP-97, Hewlett-Packard) die Kurve mit der besten linearen Anpassung ermittelt. Bezogen auf diese Gerade wurde aus den Mittelwerten der Doppelbestimmungen die Plasma- bzw. Urinkonzentration der unbekannten Probe berechnet (s. Abb. 6)

---

* Die Zugabe von NH_4-Amidosulfonat erfolgt, um einen Überschuß an HNO_2 zu beseitigen.

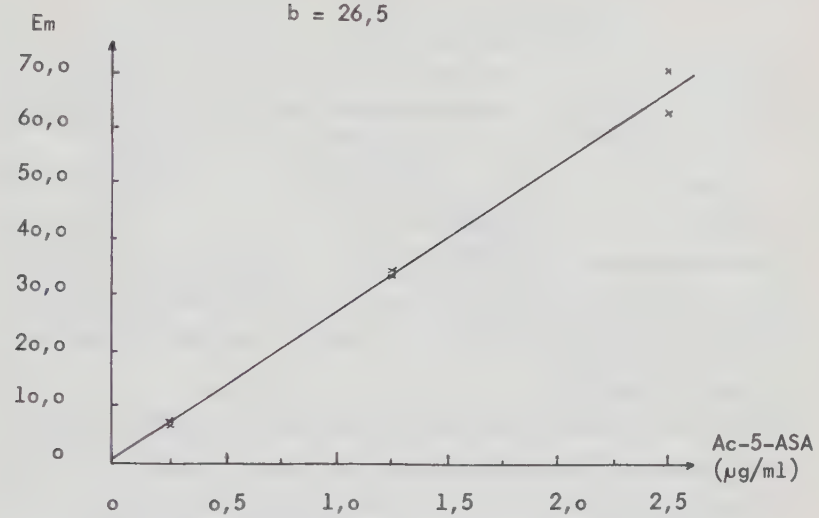
Abb. 6: Beispiele der Standardkurven





c) Ac-5-ASA-Standardkurve (16.2.78)

r^2 = 1,ooo
a = o,82
b = 26,5



r^2 = Regression
a = Ordinatenabschnitt der Geraden
b = Steigung der Geraden
E = Extinktion
Em = Emission

Die Konzentration von SASP und Metaboliten im Urin wurde auf die ausgeschiedene Menge Kreatinin bezogen und als µg/mg Kreatinin ausgedrückt. Da es sich dabei um eine relativ konstante Größe handelt, die nur von Muskelmasse und Nierenfunktion abhängig ist, lassen sich auf diese Weise Fehler beim Sammeln des 24-h-Urines korrigieren.

Präzision:

An bis zu 2o aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen wurden die Konzentrationen der Standardproben anhand der jeweils ermittelten Standardkurve berechnet.

Für die einzelnen Proben ergaben sich folgende Mittelwerte (s. auch Abb. 7):

Sollwert des Standards	Tage	Mittelwert ± Standardabweichung	Variations-koeffizient
2o µg SP	2o	2o,o ± o,5 µg/ml	2,5 %
1o µg SASP	7	1o,6 ± o,5 µg/ml	4,7 %
2o µg SASP	9	2o,2 ± 1,o µg/ml	5,o %

Der Methodenfehler lag unter 5 %. Die Präzision der Bestimmungen erfüllte somit die Forderungen des seit 1. Juli 197o in der BRD gültigen Eichgesetzes.

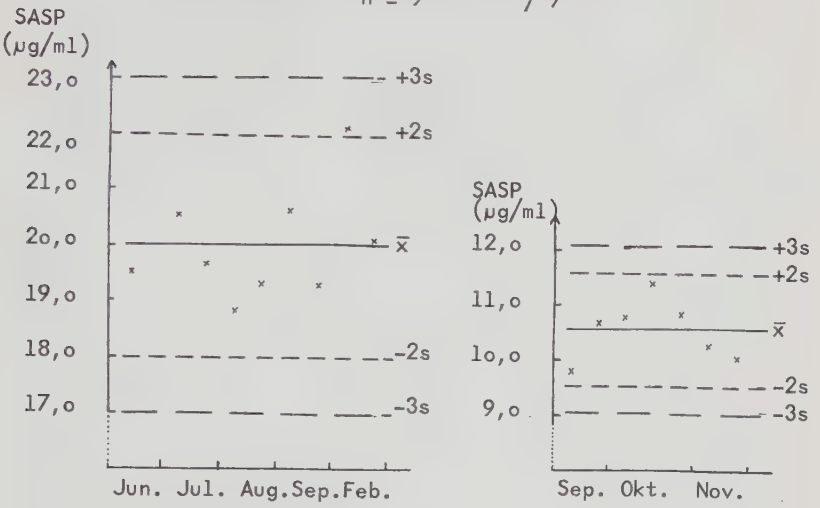
Im Labor des Katharinenhospitals in Stuttgart wurden 3 unserer Plasmaproben auf freies SP und acetyliertes SP analysiert. Außerdem wurde der Anteil der acetylierten Metaboliten am Gesamt-SP ermittelt. Aus der folgenden Tabelle ist eine gute Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zu ersehen:

Patient	KH / MED* freies SP in µg/ml	KH / MED AcSP in µg/ml	KH / MED Anteil der acet. Metabolite am Gesamt-SP in Prozent
Di.	7,1 / 7,9	29,2 / 21,7	8o,4 / 72,3
St.	12,8 / 14,7	11,1 / 11,1	46,2 / 45,2
St.	16,o / 16,2	12,2 / 12,o	43,1 / 44,7

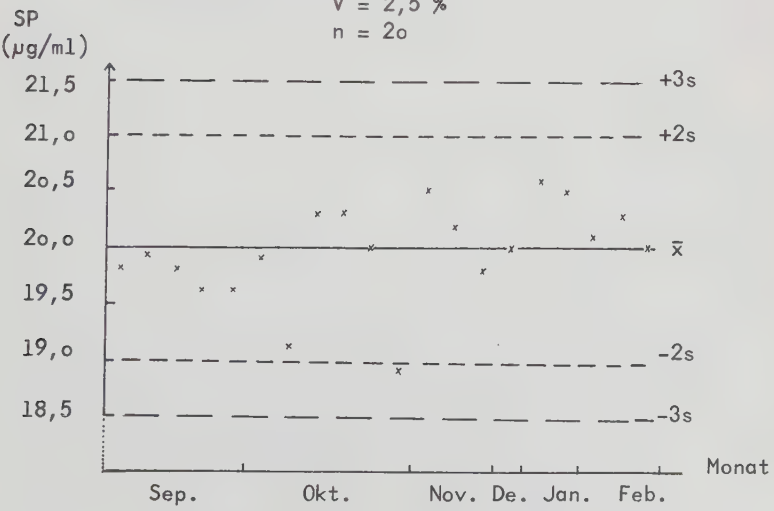
* KH: Katharinenhospital; MED: Medizinische Klinik, Tübingen

Abb. 7: Präzision der Methode

a) SASP-Methode: $\bar{x} \pm s$ = 2o,o±1,o / 1o,6±o,5
V = 5 % / 4,7 %
n = 9 / 7



b) SP-Methode: $\bar{x} \pm s$ = 2o,o±o,5
V = 2,5 %
n = 2o



Statistik:

Der Student-t-Test für unverbundene Stichproben wurde unter Berücksichtigung aller Proben in einer Gruppe durchgeführt und ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt. Da die Zahl der Patienten klein war, wurde teilweise zusätzlich der nicht parametrische U-Test von MANN-WHITNEY-WILCOXON angewandt. Dieser setzt weder eine Normalverteilung noch dieselbe Varianz in den Grundgesamtheiten der Stichproben voraus.

III. Ergebnisse

III.1. Prozentuale Acetylierung und Glucuronidierung von Sulfapyridin

Bei 96 Patienten, die nach eigener Angabe Azulfidine^{R} regelmäßig eingenommen hatten, ergab eine Aufschlüsselung nach der prozentual im Plasma bzw. im Urin acetylierten Menge an SP ($\frac{\text{AcSP + AcSP-Gluc}}{\text{Gesamt SP}} \times 100$) die typische Verteilung der Bevölkerung in langsame und schnelle Acetylierer (Abb. 8, 9). Die Grenze zwischen langsam und schnell konnte wie von DAS et al. beschrieben (23) bei 42,5 % im Plasma bzw. bei 63 % im Urin gezogen werden. Mittelwerte und Standardabweichung wurden berechnet: langsame Acetylatoren 26,8 $\pm$ 7,3 % (Plasma) bzw. 45,5 $\pm$ 7,0 % (Urin), schnelle Acetylatoren 60,8 $\pm$ 8,6 % bzw. 78,4 $\pm$ 6,1 %. Die sich hieraus ergebende Typisierung stimmte mit der vor der Analyse mittels einer kleinen Urinprobe durchgeführten Einteilung nach der vereinfachten Methode von SCHRÖDER (93) überein. 52 % der Patienten waren langsame Acetylierer. Zwei Patienten mit einem Ileostoma konnten nach beiden Methoden nicht klassifiziert werden, da bei ihnen fast kein SP im Plasma oder Urin zu finden war.

Der Anteil an glucuronidiertem SP erwies sich als unabhängig vom Acetylatortyp (Abb. 10, 11). Im Urin fand sich bei schnellen und langsamen Acetylierern 43,2 $\pm$ 11,3 % (64 Patienten) des Gesamt-SP in glucuronidierter Form, bei langsamen Acetylierern 41,2 $\pm$ 10,7 % (34 Patienten). 26 % der "Langsamen" bzw. 17 % der "Schnellen" schieden weniger als 35 % des Gesamt-SP in glucuronidierter Form aus. Sie werden von SCHRÖDER und CAMPBELL (94) als schwache Hydroxylierer bezeichnet.

Abb.8: Verteilung der prozentualen Acetylierung im Plasma (n=90)

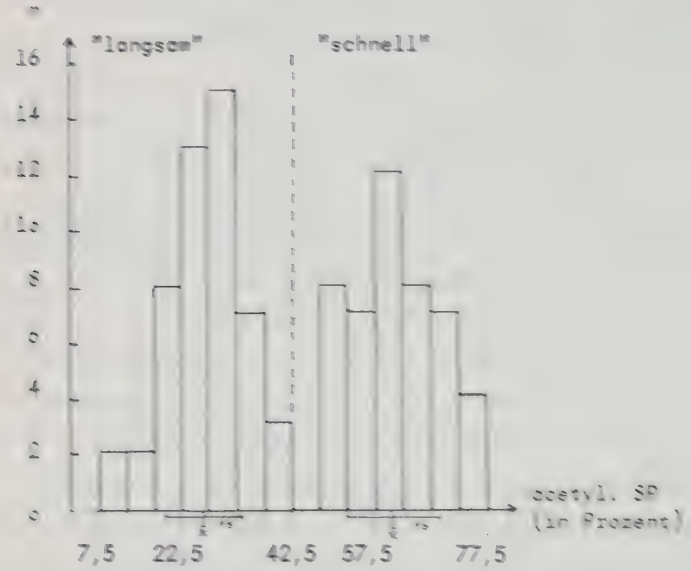


Abb. 9: Verteilung der prozentualen Acetylierung im Urin (n=64)

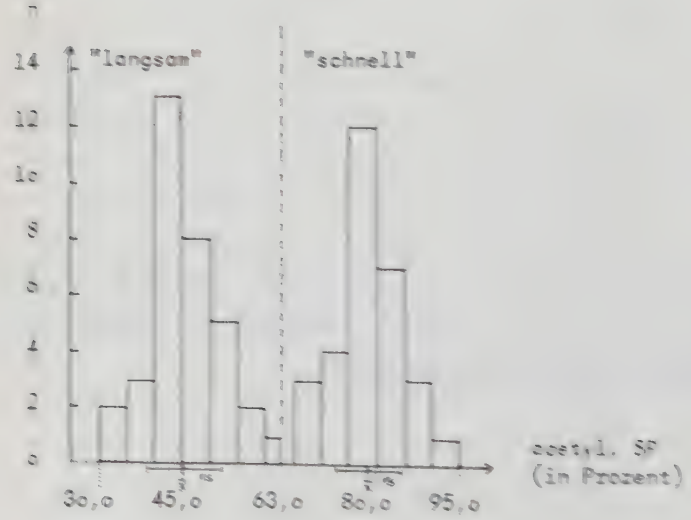


Abb. 1o: Glucuronidierung und Acetylatortyp (n=64)

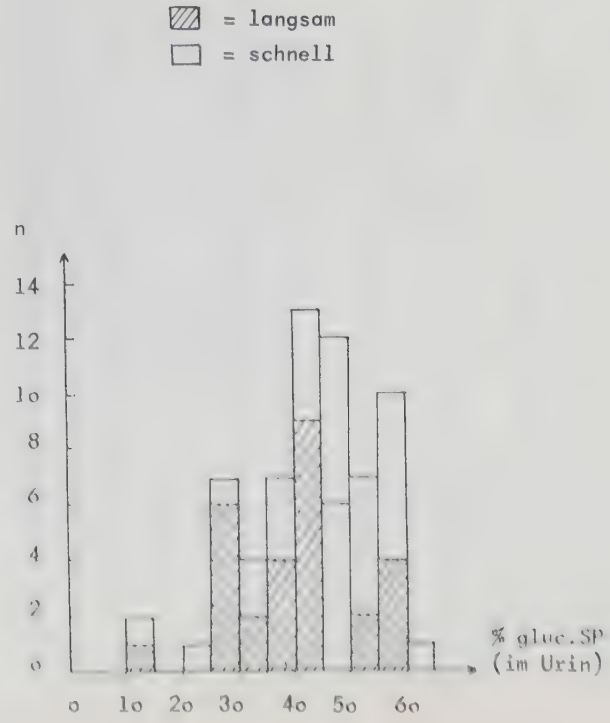
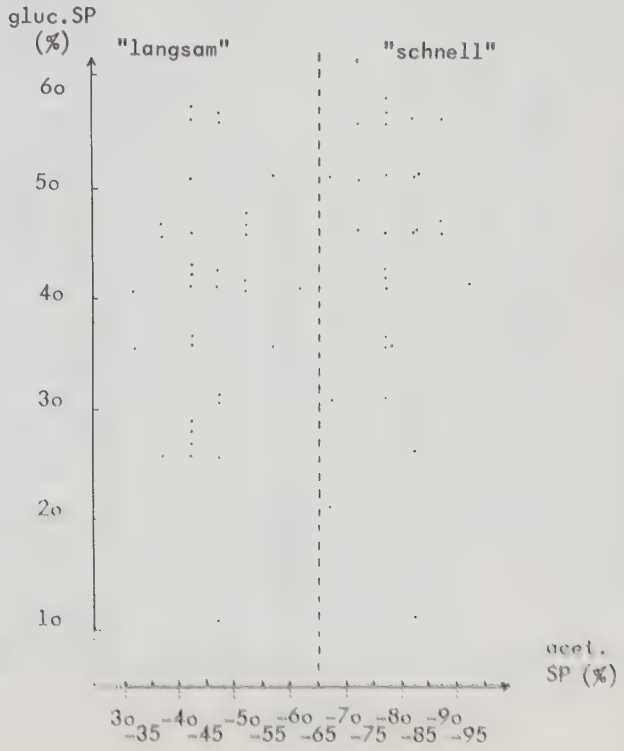


Abb. 11: Gluc. SP in Abhängigkeit vom acet. SP (Urin)



III.2. Konzentration von SASP und Metaboliten in Blut und Urin

Die SASP- und SP-Konzentrationen wurden nach unterschiedlichen Gesichtspunkten wie Acetylatortyp, Krankheitsaktivität, Lokalisation der Erkrankung und Art der Operation miteinander verglichen. Von einigen Patienten waren Plasmen verschiedener Tage vorhanden. Die Gesamtzahl der Proben ist in den Tabellen in Klammern angegeben.

III.2.1. Einfluß des Acetylatorphänotypes

38 Crohn-Patienten, klassifiziert in langsame und schnelle Acetylierer, mit einer Tagesdosis von 3 g SASP, wurden einander gegenübergestellt (Tab. 1.1). Die SASP-Konzentration unterlag einer breiten Streuung, war aber im Mittel vergleichbar hoch. Bei langsamen Acetylierern waren die Plasmakonzentrationen von Gesamt-SP, freiem SP und SP-Gluc höher als bei schnellen Acetylierern ($p < 0{,}01$; $p < 0{,}0005$; n.s.), von AcSP und AcSP-Gluc hingegen niedriger ($p < 0{,}05$; $p < 0{,}0005$). Der Anteil der glucuronidierten Metaboliten am Gesamt-SP war bei "Langsamen" kleiner als bei "Schnellen".

Eine Untergliederung dieser beiden Gruppen nach der Aktivität, sowie ein Vergleich schneller und langsamer Acetylatoren mit Teilresektion des Darmes ergab ähnliche Resultate (s. Tab. 1.2; 1.3; 1.4).

Bezüglich des mittleren Körpergewichts unterschieden sich schnelle und langsame Acetylierer mit einem Aktivitätsindex unter 150 (s. Tab. 1.2) sowie diejenigen mit einer Darmoperation (s. Tab. 1.4). Alter, Serumalbumin und Hämoglobin zeigten keine signifikanten Differenzen.

Die Ausscheidung von SASP und Gesamt-SP im Urin war bei beiden Phänotypen gleich. Schnelle Acetylierer schieden weniger freies

und glucuronidiertes SP aus als langsame Acetylatoren. Der Anteil glucuronidierter Metaboliten am Gesamt-SP lag bei "Schnellen" höher. Durchschnittlich wurde etwas mehr als ein Drittel der täglichen Dosis in Form von SP-Metaboliten im 24-h-Urin wiederentdeckt (s. Tab. 1.5).
Bei 13 langsamen Acetylatoren, die mindestens 35 % der SP-Metaboliten im Urin als glucuronidierte Produkte ausschieden, betrug die Plasmakonzentration 37,7 ± 16,6 µg Gesamt-SP/ml gegenüber 33,3 ± 8,8 µg Gesamt-SP/ml bei 5 schwachen Hydroxylierern, ebenfalls langsamen Acetylierern. Alle diese Patienten besaßen eine Aktivität unter 15o, waren bisher nicht am Darm operiert worden und nahmen täglich 3 g SASP ein.

III.2.2. Einfluß der Krankheitsaktivität

Die Plasmakonzentrationen von 29 nicht operierten Crohn-Patienten mit einem Index unter 15o wurden mit denjenigen von 9 Patienten mit einem Index über 15o verglichen. Die SASP-Konzentration unterlag einer weiten Streuung, war aber im Durchschnitt gleich.
Die Gruppe mit hoher Aktivität wies signifikant niedrigere Werte an Gesamt-SP und freiem SP auf (s. Tab. 2.1). Eine zusätzliche Unterteilung nach dem Acetylatortyp bestätigte die Ergebnisse (s. Tab. 2.2; 2.3).
Im Urin schneller Acetylierer wurde in beiden Aktivitätsgruppen die gleiche Menge an Gesamt-SP gefunden. Sie betrug durchschnittlich 39 % der täglichen Dosis (s. Tab. 2.4).
Sammelurine von langsamen Acetylatoren mit hohem Index standen nicht zur Verfügung.

III.2.3. Einfluß der Lokalisation der Erkrankung

2.3.1. bei Morbus Crohn

Nicht operierte Crohn-Patienten mit einer Aktivität unter 15o

wurden nach dem endoskopisch oder radiologisch beschriebenen Ort der Entzündung eingeteilt:
Colon (1), Ileum (2), Colon und Ileum (3) (s. Tab. 3.1; 3.2).
Bei drei langsamen Acetylierern mit erkranktem terminalem Ileum wurde im Gegensatz zu Patienten mit isoliert entzündetem Colon bzw. Colon- und Ileumbefall eine deutlich niedrigere Plasmakonzentration an Gesamt-SP und freiem SP gemessen. Die SASP-Konzentrationen unterschieden sich bei isoliertem oder gleichzeitigem Dünndarmbefall nicht (s. Tab. 3.1). Aktivität, Dauer der Krankheit und Körpergewicht waren bei allen drei Gruppen ähnlich.
Zwischen einer Lokalisation der Erkrankung im Ileum oder Ileum und Colon wurde bei schnellen Acetylierern kein Konzentrationsunterschied gefunden. In Aktivität und Körpergewicht zeigten die beiden Gruppen Differenzen (s. Tab. 3.2). In unserem Patientengut gab es nur einen schnellen Acetylator, bei dem ausschließlich das Colon einen Crohnbefall zeigte (28,8 µg Gesamt-SP/ml Plasma).

2.3.2. bei anderen Colitisformen

Die Plasmakonzentrationen von SASP und Metaboliten bei nicht operierten, langsamen Acetylierern mit Colitis ulcerosa (n=3) bzw. mit nicht eindeutig klassifizierbarer Colitis (n=5) waren gleich. Beispiel: 4o,5 ± 15,o bzw. 39,8 ± 16,3 µg Gesamt-SP/ml. Sie wurden deshalb zu einer Gruppe mit erkranktem Dickdarm zusammengefaßt. Ein Unterschied zu 4 Crohn-Patienten, ebenfalls langsame Acetylierer mit Colonbefall, bestand nicht (s. Tab. 4).

6 schnelle Acetylatoren mit Colitis ulcerosa wiesen eine niedrigere Plasmakonzentration an Gesamt-SP und freiem SP auf als 8 "langsame Colititiden" (s. Tab. 4). Als Maß für die Aktivität der Colitis stand nur die Stuhlfrequenz zur Verfügung, die bei allen normal war.

III.2.4. Einfluß einer Darmoperation

Eine Ileocoecalresektion, d.h. eine Teilresektion des Ileums mit folgender Ileoascendostomie war bei 6 Patienten durchgeführt worden. 8 Personen waren ileohemicolectomiert worden - mit anschließender Ileotransversostomie.

Ein Vergleich langsamer Acetylierer mit einem Aktivitätsindex unter 15o ergab folgende Resultate (s. Tab. 5.1). 4 Patienten mit Ileocoecalresektion, von denen drei ein röntgenologisch gesichertes Rezidiv besaßen, hatten eine Gesamt-SP-Konzentration von 47,6 ± 14,4 µg/ml Plasma. Demgegenüber fanden sich Konzentrationen von 34,9 ± 16,4 bei nicht operierten Patienten bzw. 25,7 ± 1o,8 µg/ml Plasma bei 5 ileohemicolectomierten Patienten. Drei von letzteren hatten ein Rezidiv. Eine rechtsseitige Hemicolectomie ohne Entfernung des Ileums war bei zwei der Patienten mit Rezidiv durchgeführt worden. Ihre Gesamt-SP-Konzentration lag bei 12,6 bzw. 32,4 µg/ml Plasma. Aktivität und Albumingehalt im Serum unterschieden sich in den drei Gruppen nicht. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei den nicht operierten Patienten am höchsten.

Bei nicht operierten, schnellen Acetylatoren mit einem Aktivitätsindex unter 15o wurden 25,o ± 9,3 µg Gesamt-SP/ml Plasma gemessen (s. Tab. 5.2). Zwei Personen mit Ileocoecalresektion hatten im Vergleich dazu 29,9 ± 5,8 µg/ml. Davon hatte ein Patient ein Rezidiv im Ileum. Drei ileohemicolectomierte Patienten mit Rezidiv hatten Gesamt-SP-Konzentrationen von 26,o ± 8,o µg/ml. Die Konzentrationen an SASP und freiem SP waren in allen drei Gruppen ähnlich. Die Patienten mit Ileohemicolectomie hatten ein deutlich höheres Körpergewicht als die nicht operierten bzw. ileocoecalresezierten Personen. Eine niedrige Serumalbuminkonzentration wurde bei der zuletzt erwähnten Gruppe festgestellt.

Die langsamen Acetylierer unter den Patienten mit Ileocoecalresektion wiesen höhere Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP auf als die schnellen Acetylatoren.
Die Gesamt-SP-Konzentrationen unterschieden sich zwischen den Acetylatortypen bei Patienten mit Ileohemicolectomie nicht. Jedoch wurde bei schnellen Acetylierern eine niedrigere Konzentration an freiem SP als bei "Langsamen" gefunden. Das Körpergewicht betrug bei schnellen Acetylatoren 76,3 $\pm$ lo,o kg gegenüber 55,1 $\pm$ 6,7 kg bei langsamen Acetylierern (s. Tab. 5.1; 5.2).

III.3. Tabellen der Ergebnisse

Tab. 1.1.: Acetylatortyp. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten mit schneller und langsamer Acetylierung (Dosis 3 g/d)

	schnell	langsam	t-Test
n[1]	22 (28) $\lesssim$ 9 ♂ 13 ♀	16 (28) $\lesssim$ 6 ♂ 10 ♀	
SASP*	8,8 ± 10,3	8,2 ± 11,3	n.s.
Gesamt-SP	23,1 ± 9,2	32,6 ± 15,8	$p < 0,01$
min. Gesamt-SP	7,5	9,3	
max. Gesamt-SP	42,6	78,1	
freies SP	8,7 ± 5,3	23,5 ± 13,2	$p < 0,0005$
AcSP	11,2 ± 4,8	7,0 ± 3,2	$p < 0,05$
SP-Gluc	0,5 ± 0,6	1,4 ± 3,1	n.s.
AcSP-Gluc	3,4 ± 2,5	1,2 ± 1,4	$p < 0,0005$
% Gluc[2]	20 ± 12	8 ± 12	$p < 0,0005$
Aktivität	100 ± 70	97 ± 80	n.s.
Gewicht (kg)	59,0 ± 9,2	64,6 ± 12,3	n.s.

[1] n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben

[2] Prozentualer Anteil glucuronidierter Metaboliten am Gesamt-SP

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 1.2.: Acetylatortyp. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten mit einer Aktivität unter 15o (Dosis 3 g/d)

	schnell	langsam	t-Test	U-Test
n[1]	16 (22) $\lessgtr^{7\,♂}_{9\,♀}$	13 (23) $\lessgtr^{5\,♂}_{8\,♀}$		
SASP*	8,o ± 1o,o	9,o ± 12,3	n.s.	-
min. SASP	1,o	o		
max. SASP	48,4	58,9		
Gesamt-SP	25,o ± 9,3	34,9 ± 16,4	p < o,ol	p < o,o5
min. Gesamt-SP	7,5	9,3		
max. Gesamt-SP	42,6	78,1		
freies SP	9,6 ± 5,6	25,5 ± 13,7	p < o,ooo5	p < o,ol
AcSP	11,6 ± 5,1	7,7 ± 3,1	p < o,oo25	p < o,ol
SP-Gluc	o,6 ± o,6	1,3 ± 3,3	n.s.	n.s.
AcSP-Gluc	3,4 ± 2,5	1,1 ± 1,6	p < o,ooo5	p < o,ol
% Gluc[2]	2o ± 13	7 ± 8	p < o,ooo5	-
Aktivität	71 ± 42	68 ± 45	n.s.	-
Gewicht (kg)	6o,7 ± 8,2	66,3 ± 12,3	p < o,o5	-
Alter (Jahre)	3o ± 9	31 ± 1o	n.s.	-
Albumin[3]	4,8 ± o,6	5,o ± o,7	n.s.	-
Hämoglobin[4]	13,5 ± 1,1	13,o ± 1,4	n.s.	-

1 n=Zahl der Personen; ( ) = Zahl der Proben

2 Prozentualer Anteil der glucuronidierten Metaboliten am Gesamt-SP

3 g/1oo ml Serum

4 g/1oo ml Blut

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 1.3.: Acetylatortyp. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten mit einer Aktivität über 15o (Dosis 3 g/d)

	schnell	langsam	t-Test	U-Test
n[1]	6 (6) < 2♂ 4♀	3 (5) < 1♂ 2♀		
SASP	11,8 ± 11,9	4,8 ± 4,9	n.s.	-
min. SASP	o	o		
max. SASP	29,o	11,5		
Gesamt-SP	18,5 ± 6,3	21,7 ± 4,1	n.s.	-
min. Gesamt-SP	8,7	16,7		
max. Gesamt-SP	25,o	27,4		
freies SP	5,6 ± 2,7	14,4 ± 3,9	p < o,oo25	p < o,ol
AcSP	9,8 ± 3,8	4,o ± 1,9	p < o,ol	n.s.
SP-Gluc	o,3 ± o,4	1,9 ± 1,9	p < o,o5	n.s.
AcSP-Gluc	2,9 ± 2,3	1,4 ± o,8	n.s.	-
% Gluc[2]	19 ± 15	17 ± 15	n.s.	-
Aktivität	214 ± 33	233 ± 62	n.s.	-
Beginn[3]	2,6 ± 2,7	8 ± 2	p < o,ol	-
Gewicht (kg)	54,1 ± 9,o	58,7 ± 8,1	n.s.	-
Alter (Jahre)	24 ± 4	3o ± 5	n.s.	-
Albumin[4]	4,3 ± o,6	3,6 ± o,7	n.s.	-

[1] n = Zahl der Personen; ( ) = Zahl der Proben

[2] prozentualer Anteil glucuronidierter Metaboliten am Gesamt-SP

[3] Jahre seit Krankheitsbeginn

[4] g/loo ml Serum

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 1.4.: Acetylatortyp. Vergleich operierter Crohn-Patienten mit einem Aktivitätsindex unter 15o (Dosis 3 g/d)

	schnell	langsam	t-Test	U-Test
n[1]	5 (5) $\lessdot^{3\,♂}_{2\,♀}$	9 (11) $\lessdot^{5\,♂}_{4\,♀}$		
SASP*	7,o ± 8,1	1,9 ± 2,6	n.s.	-
Gesamt-SP	27,6 ± 6,7	33,6 ± 16,o	n.s.	-
min. Gesamt-SP	18,5	12,3		
max. Gesamt-SP	34,5	67,6		
freies SP	9,6 ± 2,2	23,4 ± 12,4	p < o,ol	p < o,o5
AcSP	12,1 ± 4,1	7,2 ± 3,2	p < o,o25	p < o,o5
SP-Gluc	o,7 ± o,5	1,9 ± 2,9	n.s.	-
AcSP-Gluc	5,2 ± 1,7	2,o ± 1,8	p < o,oo5	p < o,o2
Aktivität	51 ± 5o	82 ± 48	n.s.	-
Gewicht[2] (kg)	7o,5 ± 1o,7	58,2 ± 4,3	p < o,o25	p<o,o5

[1] n = Zahl der Personen; ( ) = Zahl der Proben

[2] Alter, Albumingehalt, Hb unterschieden sich nicht signifikant

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 1.5.: Acetylatortyp. Ausscheidung von SASP und Metaboliten im Urin bei nicht operierten Crohn-Patienten mit einem Aktivitätsindex unter 15o (Dosis 3 g/d)

n[1]	schnell 9 < 3 ♂ 6 ♀	langsam 1o < 4 ♂ 6 ♀	t-Test	U-Test
SASP*	73 ± 55	74 ± 135	n.s.	-
Gesamt-SP	845 ± 385	787 ± 393	n.s.	-
freies SP	11o ± 96	28o ± 198	p < o,o25	p < o,ol
AcSP	344 ± 196	22o ± 95	p < o,o5	n.s.
SP-Gluc	8o ± 27	151 ± 76	p < o,ol	p < o,o5
AcSP-Gluc	31o ± 15o	128 ± 87	p < o,oo25	p < o,ol
% Gluc[2]	49 ± 11	37 ± 7	p < o,ooo5	-
% Dosis[3]	39 ± 18	35 ± 1o	n.s.	-
Aktivität	74 ± 29	58 ± 43	n.s.	-

[1] n = Zahl der Personen

[2] Prozentualer Anteil glucuronidierter Metaboliten am Gesamt-SP

[3] Gesamt-SP in Prozent der Tagesdosis von SASP

* Alle Konzentrationsangaben in µg/mg Kreatinin ± s

Tab. 2.1.: Aktivität. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten mit einer Aktivität unter und über 15o (Dosis 3 g/d)

	< 15o	> 15o	t-Test	U-Test
n[1]	29[2] (45)	9[3] (11)		
SASP*	9,o ± 1o,9	8,6 ± 11,o	n.s.	-
Gesamt-SP	3o,2 ± 14,3	2o,o ± 5,4	p < o,o125	p < o,o1
min. Gesamt-SP	7,5	8,7		
max. Gesamt-SP	78,1	27,4		
freies SP	17,7 ± 13,2	9,6 ± 5,6	p < o,o25	p < o,o5
Aktivität	69 ± 43	211 ± 45	p < o,ooo5	-
Gewicht (kg)	63,6 ± 1o,9	56,2 ± 8,5	n.s.	-
Alter (Jahre)	3o ± 9	26 ± 5	n.s.	-

---

1 n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben

2 Davon sind 16 (22) "schnell" und 13 (23) "langsam"

3 Davon sind 6 (6) "schnell" und 3 (5) "langsam"

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 2.2.: Aktivität. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten, schnelle Acetylierer (Dosis 3 g/d)

	< 15o	> 15o	t-Test	U-Test
n[1]	16 (22) < 7 ♂ 9 ♀	6 (6) < 2 ♂ 4 ♀		
SASP*	8,o ± 1o,o	11,8 ± 11,9	n.s.	-
Gesamt-SP	25,3 ± 9,3	18,5 ± 6,3	n.s.	-
freies SP	9,6 ± 5,6	5,6 ± 2,7	n.s.	-
Aktivität	71 ± 42	2o6 ± 35	p < o,ooo5	-
Beginn[2]	4 ± 4	2,6 ± 2,7	n.s.	-
Gewicht (kg)	6o,7 ± 8,2	54,1 ± 9,o	n.s.	-
Alter (Jahre)	3o ± 9	24 ± 4	n.s.	-
Albumin[3]	4,8 ± o,6	4,3 ± o,6	p < o,o5	n.s.
Hämoglobin[4]	13,5 ± 1,1	12,2 ± 2,3	p < o,o5	n.s.

[1] n = Zahl der Personen; ( ) = Zahl der Proben

[2] Jahre seit Krankheitsbeginn

[3] g/1oo ml Serum

[4] g/1oo ml Blut

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 2.3.: Aktivität. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten, langsame Acetylierer (Dosis 3 g/d)

	< 15o	> 15o	t-Test	U-Test
n[1]	13 (23) < 5 ♂ / 8 ♀	3 (5) < 1 ♂ / 2 ♀		
SASP*	9,o ± 12,3	4,8 ± 4,6	n.s.	-
Gesamt-SP	34,9 ± 16,4	21,7 ± 4,1	p < o,o5	p < o,o5
freies SP	25,5 ± 13,7	14,4 ± 3,9	p < o,o5	p < o,o2
Aktivität	68 ± 45	233 ± 62	p < o,ooo5	-
Beginn[2]	3 ± 3	8 ± 2	p < o,ol	-
Gewicht (kg)	66,3 ± 12,3	58,7 ± 8,1	n.s.	-
Alter (Jahre)	31 ± 1o	3o ± 5	n.s.	-
Albumin[3]	5,o ± o,7	3,6 ± o,7	p < o,ooo5	p < o,ol
Hämoglobin[4]	13,3 ± 1,4	11,9 ± 1,o	p < o,o25	p < o,o5

[1] n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben

[2] Jahre seit Krankheitsbeginn

[3] g/1oo ml Serum

[4] g/1oo ml Blut

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 2.4.: Aktivität. Ausscheidung von SASP und Metaboliten im Urin bei nicht operierten Crohn-Patienten, schnelle Acetylierer (Dosis 3 g/d)

	<15o	>15o	t-Test
n[1]	9	4	
SASP*	73 ± 55	131 ± 132	n.s.
Gesamt-SP	845 ± 385	982 ± 449	n.s.
freies SP	11o ± 96	115 ± 34	n.s.
% Dosis[2]	39 ± 18	39 ± 2o	n.s.
Aktivität	74 ± 29	211 ± 37	p < o,ooo5

[1] n = Zahl der Patienten

[2] Gesamt-SP im 24-h-Urin in Prozent der Tagesdosis

* Alle Konzentrationsangaben in µg/mg Kreatinin ± s

Tab. 3.1.: Lokalisation. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten, langsame Acetylierer mit einem Index unter 15o (Dosis 3 g/d)

Lokalisation[2] / n[1]	1 4 (8) $\lessgtr$ 2♂ 2♀	t-Test 1 vs.2	2 3 (6) $\lessgtr$ 1♂ 2♀	t-Test 2 vs. 3	U-Test 2 vs. 3	3 6 (9) $\lessgtr$ 2♂ 4♀
SASP*	14,8 ± 19,3	n.s.	5,8 ± 4,3	n.s.	-	5,7 ± 2,7
Gesamt-SP	4o,7 ± 21,3	p < o,o5	22,o ± 7,8	p < o,oo5	p < o,o2	38,5 ± 11,5
min. Gesamt-SP	17,4		9,3			24,7
max. Gesamt-SP	78,1		29,4			58,2
freies SP	28,4 ± 18,9	n.s.	15,3 ± 5,6	p < o,oo25	p < o,ol	29,7 ± 8,8
Aktivität	69 ± 46	n.s.	61 ± 41	n.s.	-	71 ± 5o
Beginn[3]	3 ± 3,5	-	5 ± 1,5	-	-	2,5 ± 2,5
Gewicht (kg)	65,9 ± 16,5	n.s.	67,9 ± 7,8	n.s.	-	66,2 ± 12,1

[1] n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben
[2] Erkrankte Darmabschnitte: 1 = Dickdarm, 2 = Dünndarm, 3 = Dick- und Dünndarm
[3] Jahre seit Krankheitsbeginn
* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 3.2.: Lokalisation. Vergleich nicht operierter Crohn-Patienten, schnelle Acetylierer mit einem Index über 15o (Dosis 3 g/d)

Lokalisation[2]	2	3	t-Test	U-Test
n[1]	6 (7) < 5♂ 1♀	9 (14) < 3♂ 6♀		
SASP*	14,9 ± 11,6	8,o ± 11,9	n.s.	-
Gesamt-SP	25,1 ± 7,o	24,7 ± 1o,7	n.s.	-
min. Gesamt-SP	11,2	7,5		
max. Gesamt-SP	32,4	42,6		
freies SP	1o,2 ± 4,7	9,2 ± 6,3	n.s.	-
Aktivität	1o7 ± 29	56 ± 37	p < o,oo5	p < o,ol
Beginn[3]	6,5 ± 5	2 ± 2	n.s.	-
Gewicht (kg)	66,7 ± 8,3	56,5 ± 5,3	p < o,oo25	p < o,ol

1 n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben

2 Erkrankte Darmabschnitte: 2 = Dünndarm, 3 = Dick- und Dünndarm

3 Jahre seit Krankheitsbeginn

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 4.: Vergleich nicht operierter Patienten mit M. Crohn des Dickdarms und Colitis ulcerosa bzw. nicht klassifizierter isolierter Colitis (Dosis 3 g/d)

	langsam		schnell
	Colitis	M. Crohn	Colitis
n[1]	8 < 3 ♂ / 5 ♀	4 (8) < 2 ♂ / 2 ♀	6 < 1 ♂ / 5 ♀
SASP*	8,3 ± 6,1	14,8 ± 19,3	14,2 ± 14,3
Gesamt-SP	4o,1 ± 14,7	4o,7 ± 21,3	3o,3 ± 1o,6
freies SP	29,3 ± 12,7	28,4 ± 18,9	12,o ± 4,7
Alter[2]	31 ± 14	38 ± 9	46 ± 16

[1] n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben

[2] Jahre

* Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 5.1.: Operation. Vergleich zwischen Crohn-Patienten mit und ohne Darmresektion, langsame Acetylierer mit einem Index unter 15o (Dosis 3 g/d)

	IC[2]	t-Test	nicht operiert	t-Test	IH[3]
n[1]	4 (4) 2 ♂ 2 ♀	nicht oper. vs. IC	13 (23) 5 ♂ 8 ♀	nicht oper. vs. IH	5 (7) 3 ♂ 2 ♀
SASP*	7,8 ± 11,3	n.s.	9,o ± 12,3	n.s.	6,4 ± 5,8
Gesamt-SP	47,6 ± 14,4	n.s.	34,9 ± 16,4	n.s.	25,7 ± 1o,8
freies SP	32,4 ± 13,8	n.s.	25,5 ± 13,7	n.s.	18,4 ± 8,9
Aktivität	93 ± 63	n.s.	68 ± 45	n.s.	74 ± 36
Operation[4]	8 ± 5	-	-	-	2 ± 2
Gewicht (kg)	59,8 ± 12,1	n.s.	66,3 ± 12,3	p < o,o5	55,1 ± 6,7
Albumin[5,6]	4,6 ± o,5	n.s.	5,o ± o,7	n.s.	5,4 ± o,6

1
2 n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben
3 IC = Ileocoecalresektion
4 IH = Ileohemicolectomie
5 Jahre seit Operation
6 g/1oo ml Serum
* Alter, Hb unterschieden sich nicht signifikant
Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 5.2.: Operation. Vergleich zwischen Crohn-Patienten mit und ohne Darmresektion, schnelle Acetylierer mit einem Index unter 15o (Dosis 3 g/d)

n[1]	IC[2] 2 < 1 ♂ 1 ♀	t-Test IC vs. nicht oper.	nicht operiert 16 (22) < 7 ♂ 9 ♀	t-Test IH vs. nicht oper.	IH[2] 3 < 2 ♂ 1 ♀
SASP*	4,6 ± 1,8	n.s.	8,o ± 1o,o	n.s.	o,2 ± o,2
Gesamt-SP	29,9 ± 5,8	n.s.	25,o ± 9,3	n.s.	26,o ± 8,o
freies SP	11,7 ± 1,3	n.s.	9,6 ± 5,6	n.s.	8,2 ± 1,3
Aktivität	88 ± 63	n.s.	71 ± 42	n.s.	27 ± 28
Operation[3]	3,5 ± 2	-	-	-	5 ± 1,5
Gewicht[4]	61,9 ± 1,2	n.s.	6o,7 ± 8,2	p < o,oo5	76,3 ± 1o,o
Albumin[5,6]	3,6 ± o,8	p < o,ol	4,8 ± o,6	n.s.	4,5 ± 1,1

1 n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben
2 IC = Ileocoecalresektion; IH = Ileohemicolectomie
3 Jahre seit Operation
4 Kilogramm
5 g/loo ml Serum
6 * Alter, Hb unterschieden sich nicht signifikant
Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 6.: Intraindividueller Vergleich von Aktivitäten unter und über 15o bei gleicher Dosierung

Patient	Aktivität	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)	freies SP (µg/ml Plasma)	SASP (µg/ml Plasma)
Pr.	21	14,1	4,7	5,4
	251	8,7	2,o	3,7
Ob.	45	35,9	16,2	6,5
	232	24,2	8,1	7,5
Ca.	24	26,6	6,7	48,4
	185	21,2	8,o	o,8
Eb.	1o4	17,6	-	7,7
	2o7	7,4	5,9	26,1

Tab. 7.: Einfluß der Stuhlfrequenz auf die Plasmakonzentration

Patient	Datum	Stuhlfrequenz/d	Dosis (g/d)	SASP (µg/ml Plasma)	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)
Sk.[1]	29.12.77	6	6	-	23,6
	13.o1.78	2	6	-	67,6
	18.o1.78	2	6	-	59,4
Ki.[2]	7.1o.77	1o-12	3	15,2	3,8
	12.1o.77	5	3	8,6	17,2
	17.1o.77	4	3	11,8	15,5

1 Acetylatortyp: schnell
2 Acetylatortyp: langsam

Tab. 8.: Crohn-Patienten mit Ileosigmoidostomie (Dosis 3 g/d)

Patient[1]	Datum	Stuhlfrequenz/d	Aktivität	SASP (µg/ml Plasma)	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)
Ba.	25.8.77	2	142	8,7	12,4
	22.9.77	2	79	1,o	23,1
Kic.[2]	13.1o.77	1-2	1oo	2,4	33,6
	15.1o.77	1-2	-	4,1	34,6
	17.1o.77	1-2	-	4,2	46,1
Ko.	31.1.78	1	122	2,o	29,2

1 Acetylatortyp: langsam$_R$(Ba., Kic.); schnell (Ko.)
2 Ernährung mit Survimed

Tab. 9.: Crohn-Patienten mit Ileostoma (Dosis 3 g/d)

Patient	Datum	Alter	Operation*	Rezidiv	SASP (µg/ml Plasma)	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)
Ri.	26.o5.77	21	7	i. End-ileum	5,2	o
	4.1o.77				13,o	o,8
	15.1o.77				5,4	o
Ru.	2o.o9.77	22	1,5	i. End-ileum, Sigma und Rectum	2,9	o,3
	25.1o.77				5,7	o,4

* Jahre seit Operation

Tab. 1o.: Plasmakonzentrationen bei Crohn-Patienten unter Einnahme von 3 x 4 g Cholestyramin/d (Dosis 3 g SASP/d)

Patient	Acetylator-typ	Resektion*	Aktivität	SASP (µg/ml Plasma)	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)
Eu.	langsam	IH	141	-	31,3
			132	14,5	24,5
Sch.	langsam	IC	295	13,o	15,o
Me.	schnell	IH	4o5	1,6	19,5
			366	-	18,1

* IC = Ileocoecalresektion; IH = Ileohemicolectomie

Tab. 11: Vergleich der Plasmakonzentrationen von SP und Metaboliten zwischen Crohn-Patienten mit und ohne begleitende Glucocorticoid-Therapie (Dosis 3 g SASP/d)[1]

	schnell		langsam	
n^2	6	1o (16)	7 (1o)	9 (13)
Corticoid	ohne	mit	ohne	mit
Gesamt-SP*	26,5 ± 3,5	24,5 ± 1o,7	33,4 ± 16,6	36,1 ± 16,9
freies SP	9,8 ± 5,1	9,5 ± 5,9	23,3 ± 12,o	27,1 ± 15,2
SP-Gluc	o,8 ± o,6	o,6 ± o,7	o,6 ± o,8	o,5 ± o,7
AcSP-Gluc	3,5 ± 2,4	3,4 ± 2,6	o,7 ± o,7	1,5 ± 2,o
Aktivität	75 ± 39	69 ± 45	35 ± 33	93 ± 36
Gewicht (kg)	61,1 ± 11,6	6o,3 ± 7,o	7o,5 ± 11,3	63,1 ± 12,5

1 Aktivität unter 15o, nicht operiert
2 * n = Zahl der Patienten; ( ) = Zahl der Proben
Alle Konzentrationsangaben in µg/ml Plasma ± s

Tab. 12: Plasmakonzentration von 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin (Dosis 3 g SASP/d)

Acetylator-typ	n[1]	Aktivität	5-ASA+Ac-5-ASA (µg/ml Plasma)[2]	Gesamt-SP	freies SP
langsam	16	63 ± 37	o,5 ± o,5	35,o ± 13,4	28,9 ± 15,3
schnell	16	8o ± 5o	o,6 ± o,4	27,5 ± 8,o	11,3 ± 4,8

[1] n = Zahl der Patienten
[2] Alle Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

Tab. 13: Intraindividuelle Abhängigkeit der Sulfapyridin-Konzentration von der Dosis

Patient	Datum	Aktivität	Dosis (g/d)	Gesamt-SP (µg/ml Plasma)	freies SP	AcSP
Pfe.	29.o9.77	16o	3	67,6	47,3	1o,8
	25.1o.77	24	1,5	24,4	15,6	6,8
Ger.	7.11.77	-	4	37,7	18,6	14,1
	17.11.77	-	4	39,5	18,9	14,3
	24.11.77	-	1,5	7,2	2,o	4,o
Par.	31.1o.77	-	3	34,8	14,5	13,8
	26.o1.78	-	4	5o,3	16,5	22,2

IV. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen von Salazosulfapyridin und Metaboliten bei Patienten mit Morbus Crohn gemessen. Ähnliche Studien wurden zuvor an Gesunden (94, 96) oder/und an Patienten mit Colitis ulcerosa (19, 26, 97) durchgeführt. DAS et al. (27) bestimmten die Serumkonzentrationen im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Höhe der Blutkonzentration von SASP oder einem Metaboliten. Es wurden 133 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (45 M. Crohn, 88 Colitis ulcerosa) untersucht, aber die Autoren trennten nicht entsprechend den beiden Krankheiten.
Die Dosis (3 g SASP/d) war in unserem Kollektiv, im Gegensatz zu einigen oben genannten Arbeiten (19, 26, 27, 97), einheitlich, da die meisten Patienten an einer prospektiven Studie teilnehmen.
Das Ziel dieser Arbeit war, die Bedeutung einiger Faktoren - Acetylatortyp, Krankheitsaktivität, Lokalisation der Entzündung, Operation - für die Pharmakokinetik von SASP zu untersuchen. Den Einfluß des genetisch festgelegten Acetylatortypes auf die Sulfapyridinkonzentration im Blut zeigten schon 1972 SCHRÖDER und EVANS (96). Bei langsamen Acetylierern lag die mittlere Konzentration höher als bei schnellen Acetylierern. DAS et al. (26) fanden 1973 bei Patienten mit aktiver bzw. in Remission befindlicher Colitis ulcerosa unterschiedliche Konzentrationen an Gesamt-SP. Ein Hinweis für eine mögliche Bedeutung der Krankheitslokalisation ergibt sich aus einem zusammenfassenden Bericht über den Einsatz von SASP bei entzündlichen Darmerkrankungen von DAS und STERNLIEB (24). Sie erwähnen höhere Gesamt-SP-Konzentrationen in Fällen mit M. Crohn des Colons im Vergleich zu jenen mit Ileocolitis granulomatosa. Auswirkungen einer Darmresektion auf den

Metabolismus von SASP sahen DAS u. Mitarb. (28). Nach Colectomie fanden sie unveränderte SASP-Konzentrationen im Blut, aber die Gesamt-SP-Konzentrationen waren im Durchschnitt um 85 % zurückgegangen.

In den folgenden Abschnitten werden die eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen besprochen.

IV.1. Acetylatortyp

EVANS et al. ermittelten 196o unter 376 weißen Amerikanern 52 % langsame Acetylierer (4o). Dagegen fanden ARMSTRONG und PEART unter 216 kanadischen Eskimos nur 5 % (5), aber HASHEM et al. unter 5o Ägyptern 82 % langsame Acetylatoren (56). Man kann daraus auf eine unterschiedliche Verteilung der polymorphen Acetylierung innerhalb ethnischer Gruppen schließen.

Blut: Unsere Resultate nach Klassifizierung des Acetylatortypes (s. Tab. 1.1. - 4.) bestätigen die Ergebnisse von SCHRÖDER und EVANS an gesunden Probanden (96) bzw. von DAS et al. an Patienten mit Colitis ulcerosa (26). Beide Untersuchergruppen konnten zeigen, daß langsame Acetylierer höhere Konzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP im Blut aufweisen als schnelle Acetylierer. Ursache ist eine größere renale Clearance für konjugierte Metaboliten, da die Konzentration eines Arzneistoffes in Körperflüssigkeiten neben der Absorption in erster Linie durch die Eliminationsgeschwindigkeit bestimmt wird. Die fehlende statistische Signifikanz für die unterschiedlichen Konzentrationen bei Patienten mit hoher Aktivität bzw. mit Teilresektion (s. Tab. 1.3. - 4.) dürfte auf die kleine Personenzahl und die große interindividuelle Variation der resorbierten Menge zurückzuführen sein.

Andere Parameter, die die Verteilung und damit die Höhe der Plasmakonzentration eines Medikamentes beeinflussen, wie Alter oder

Albuminkonzentration waren bei langsamen und schnellen Acetylatoren nicht signifikant verschieden. Lediglich das Körpergewicht lag bei "Langsamen" mit einem Index unter 15o (s. Tab. 1.2) höher bzw. bei operierten Patienten (s. Tab. 1.4) niedriger als in der vergleichbaren Gruppe schneller Acetylierer.

Ein signifikanter Gewichtsunterschied zwischen beiden Acetylatortypen scheint die Konzentration von SASP nicht zu verändern (s. Tab. 1.2). In einer ersten Studie über die Kinetik von SASP konnten auch SCHRÖDER und CAMPBELL (94) keine Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Gewicht aufzeigen. Später wurde aber von einer solchen berichtet. SCHRÖDER und EVANS (96) fanden bei gesunden Personen eine negative Korrelation zwischen SASP-Konzentration und Gewicht bzw. Größe.

Die im Blut zirkulierende Menge an SASP war unabhängig vom Phänotyp. Die interindividuelle Streuung zeigte sich ähnlich breit wie in früheren Studien (26, 27, 94, 96). Sie wird von SCHRÖDER und CAMPBELL als Folge einer unterschiedlich starken Absorption im Dünndarm interpretiert, da die Halbwertszeit im Blut als Maß der Eliminationsgeschwindigkeit nach ihren Messungen relativ konstant war (93). Die Untersucher bestimmten allerdings die Halbwertszeit aus nur zwei Konzentrationsmessungen, 12 und 24 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme. Diese Methode führt nur dann zu korrekten Resultaten, wenn die Elimination pro Zeiteinheit - unabhängig von der Plasmakonzentration - konstant bleibt, d.h. einer Kinetik 0. Ordnung gehorcht.

Glucuronidierung von SP: In Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen (26, 96) wurden glucuronidierte Produkte nur in geringer Menge im Blut entdeckt. Dies läßt sich durch die hohe Clearance von Sulfapyridinglucuronid erklären, die nach SCHRÖDER und CAMPBELL (94) 8mal größer als für acetyliertes SP bzw. 25mal größer als für freies SP und immerhin 4mal größer als für acetyliertes

Sulfapyridinglucuronid ist. Wie Abbildung 1o zeigt, ist die Kapazität zur Hydroxylierung einheitlicher und weniger weit gestreut als die Acetylierungsrate. Sie kann über die Menge glucuronidierter Metaboliten bestimmt werden, da im Blut fast keine unkonjugierten, hydroxylierten Produkte zu messen sind (94, 97).

SCHRÖDER und EVANS (95) stellten schon 1972 eine Unabhängigkeit der Glucuronidierung vom Acetylatortyp fest. Abbildung 11 bestätigt diese Beobachtung. Eine Zunahme der prozentualen Glucuronidierung von SP im Serum sahen SCHRÖDER u. Mitarb. (97) nach 7-tägiger Einnahme von täglich 5o mg Natrium-Phenobarbital. Nach REMMER und MERKER (89) unterliegt die Hydroxylierung durch Phenobarbital induzierbaren Enzymen des glatten endoplasmatischen Reticulums in der Leberzelle. Interessant ist, daß sich die vermehrte Hydroxylierung anscheinend auf Kosten einer kleineren Acetylierungsrate vollzog, so daß insgesamt nicht mehr Sulfapyridin metabolisiert wurde (97).

Urin: SCHRÖDER und EVANS (96) sowie DAS et al. (26) fanden bei beiden Acetylatortypen ungefähr 6o % der verabreichten SASP-Dosis als SP und Metaboliten im 24-h-Urin wieder. In einer früheren Studie hatten SCHRÖDER und CAMPBELL (94), unabhängig vom Phänotyp eine Wiederauffindungsrate von 84 % beschrieben. Die tägliche Kreatininausscheidung lag bei ihren Probanden im Normbereich.

Eigene Messungen (s. Tab. 1.5) ergaben mit weniger als 4o % Wiederauffindung deutlich niedrigere Werte. Auf eine unvollständige Urinsammlung kann dies kaum zurückgeführt werden, denn die Kreatininausscheidung im 24-h-Urin befand sich im Normbereich (1,49 $\pm$ o,46 g (3o)). Nach einer Einzeldosis SASP fanden PEPPERCORN und GOLDMAN (83) bei 4 Probanden im 72-h-Urin sogar nur 41 % der Dosis als SP-Metaboliten wieder. Um eine unvollständige Urinsammlung als Fehlerquelle zu umgehen, wurde die Ausscheidung

der Metaboliten auf die ausgeschiedene Menge Kreatinin bezogen, die individuell relativ konstant ist (77).

Die Exkretion an SASP und Gesamt-SP war bei beiden Acetylatortypen ähnlich. Dieses Resultat konnte man erwarten, da die Proben im "steady-state", einem Zustand, in dem Invasion und Elimination eines Stoffes gleich sind, gesammelt wurden. SCHRÖDER u. Mitarb. (97) hatten im Gegensatz dazu bei langsamen Acetylierern eine signifikant niedrigere Ausscheidung an Gesamt-SP als bei schnellen Acetylierern gefunden, für die die Autoren selbst auch keine Erklärung anbieten konnten.

Glucuronidierung von SP: SCHRÖDER und CAMPBELL (94) entdeckten unter 9 gesunden Probanden zwei Personen, die 3o % bzw. 34 % des Gesamt-SP in glucuronidierter Form im Urin ausschieden. Die anderen 7 Personen lagen in einem Bereich zwischen 48 % und 63 %. Einer der beiden schwachen Hydroxylierer war gleichzeitig ein langsamer Acetylierer und wies eine zweifach höhere Plasmakonzentration an Gesamt-SP gegenüber den anderen auf. Ein zweiter Acetylierer zeigte dagegen keine erhöhte SP-Konzentration. Die Autoren schlossen aus diesen Einzelbeobachtungen, daß nur bei Personen, die gleichzeitig langsame Acetylierer und schwache Hydroxylierer sind, höhere Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP zu erwarten sind. Die vorliegenden Resultate widersprechen dieser Schlußfolgerung, denn die Gesamt-SP-Konzentration im Plasma war bei langsamen Acetylierern unabhängig von der Glucuronidierungsrate (s. S. 37).

Den Einfluß des Acetylatortypes auf die Kinetik von SASP kann man wie folgt zusammenfassen. 1. Jede Person - außer den Patienten mit Ileostoma - kann eindeutig einem Typ zugeordnet werden. 2. Langsame Acetylatoren weisen höhere Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP auf als schnelle Acetylierer, wobei die interindividuellen Schwankungen einer 1o-fachen Variation unterliegen. Das Ausmaß der Konjugation mit Glucuronsäure ist unabhängig vom Acetylatortyp und wirkt sich nicht auf die Konzentration

an Gesamt-SP im Plasma aus. 4. Die SASP-Konzentration unterscheidet sich zwischen beiden Phänotypen nicht.

IV.2. Aktivität der Krankheit

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen der Akuität der Erkrankung auf die Bioverfügbarkeit des Medikaments zu erfassen. Ein von BEST et al. (12) beschriebener Aktivitätsindex ermöglichte, den Krankheitszustand mit einer Maßzahl auszudrücken. In Anlehnung an die Autoren wurde die Grenze zwischen aktivem M. Crohn und gutem Gesundheitsbefinden bei 15o Punkten gezogen. In BEST's Studie hatten 9o % der Patienten, deren Zustand nach ärztlicher Untersuchung als sehr gut bezeichnet worden war, einen Index unter 15o. Im Mittel betrug der Unterschied zwischen der Einstufung "gleich und etwas besser" bzw. "gleich und etwas schlechter" 5o Punkte. DAS et al. (26) versuchten schon 1973 den Krankheitszustand mit der Serumkonzentration von SASP oder einem seiner Metaboliten zu korrelieren. Sie verglichen Patienten mit aktiver und in Remission befindlicher Colitis ulcerosa. Die Einteilung erfolgte nach klinischen Symptomen und sigmoidoskopischem Befund. In der Remission lag die Gesamt-SP-Konzentration bei beiden Acetylatortypen signifikant höher. Eine Dosisabhängigkeit der Gesamt-SP-Konzentration, die sich bei langsamen Acetylierern stärker als bei schnellen Acetylierern auswirkte, konnte in der zitierten Arbeit gezeigt werden. Da die Mehrheit der Patienten mit aktiver Colitis nur 2 g SASP/die gegenüber 3 g oder darüber in der Mehrzahl der Patienten in Remission erhielt, kann der Konzentrationsunterschied nicht eindeutig mit einer größeren Aktivität erklärt werden.

Die eigenen Untersuchungen zeigen bei langsamen Acetylierern mit einem Index unter 15o höhere Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP als bei Patienten mit einem höheren Index (s. Tab.2.3

Bei schnellen Acetylierern liegen diese Werte zwar ebenfalls höher, die Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz (s. Tab. 2.2).

Zweizeitige Plasmaanalysen bei denselben Personen mit verschiedener Aktivität, aber konstanter Dosis deuten ein Absinken der SP-Konzentration mit höherem Index (s. Tab. 6) an. Drei von vier dieser Probanden waren schnelle Acetylierer. Bei allen fand sich bei einem hohen Aktivitätsindex 2o - 6o % weniger Sulfapyridin im Blut. Bei einer intraindividuellen Schwankung von weniger als lo % (s.unt.) und einer ausreichenden Präzision der Methode (V% 5), können die gemessenen Veränderungen nicht mit individuellen Unterschieden oder methodischen Fehlern erklärt werden.

Die an Patienten mit M. Crohn erhobenen Befunde weisen zusammen mit den von DAS et al. (26) an Patienten mit Colitis ulcerosa gemachten Beobachtungen darauf hin, daß in der aktiven und ruhigen Phase der Krankheit verschiedene Mengen Sulfapyridin in das Blut gelangen. Als Ursache kommen mehrere Faktoren in Betracht. Eine vermehrte Stuhlfrequenz ist eine den Aktivitätsindex entscheidend mitbestimmende Größe. Durch sie könnte - bei unveränderter Azospaltung von Salazosulfapyridin - die Absorption von Sulfapyridin vermindert sein. In diesem Sinne ließe sich Tabelle 7 interpretieren. Bei zwei Patienten mit M. Crohn bzw. nicht klassifizierter Colitis wurden mit abnehmender Stuhlfrequenz bei gleichbleibender Dosis und Begleitmedikation höhere Konzentrationen an Gesamt-SP gemessen. Der Anstieg um das 3- bis 4-fache lag erheblich über der ermittelten individuellen Streuung der Plasmakonzentrationen.

Die aus je 6 Blutproben im Abstand von 7 Tagen bei drei stationären Patienten berechneten Variationen betrugen 7, 8 und 9 %. Begleitmedikation und Stuhlfrequenz hatten sich während dieses Zeitraums nicht geändert .

Hingegen scheint die SASP-Konzentration von der Aktivität unabhängig zu sein.

Bei den nicht operierten Patienten mit einem Aktivitätsindex über 15o war die Stuhlfrequenz nur in drei Fällen vermehrt, so daß diese allein nicht für die geringere SP-Konzentration verantwortlich gemacht werden kann. Von 6 schnellen Acetylierern (s. Tab. 2.2) hatten zwei Patienten mit 4 Stühlen bzw. von drei langsamen Acetylierern (s. Tab. 2.3) ein Patient mit 1o Stühlen eine beschleunigte Entleerung. Um den Einfluß der Passagezeit auf die Resorption zu objektivieren, müßte die Transitzeit gemessen werden, denn die Stuhlfrequenz braucht nicht positiv mit ihr zu korrelieren. Bei einer Dickdarmstenose kommt es oralwärts zu einer Verlangsamung der Passage und trotzdem treten durch Gärungsprozesse Durchfälle auf.

PEPPERCORN und GOLDMAN (83) beobachteten nach einer Einzeldosis SASP bei einem gesunden Probanden eine Diarrhoe. Im Stuhl wurden 1,9 g SASP gefunden. Als Ursache führen sie die verkürzte Transitzeit an, die den Bakterien weniger Gelegenheit zur Reduktion lasse. Eine verminderte Spaltung von SASP könnte auch die Folge einer anderen bakteriellen Zusammensetzung bei größerer Krankheitsaktivität sein. Die Bedeutung der Darmflora für den Metabolismus von Salazosulfapyridin wiesen schon PEPPERCORN und GOLDMAN nach (82). Alle aus dem Gastrointestinal-Trakt isolierten Stämme menschlicher Darmbakterien spalten SASP in SP und 5-ASA, allerdings verschieden stark. Wie bei mit Neomycin behandelten Ratten beobachtet, könnte eine Dezimierung der Mikroorganismen diese Spaltung einschränken.

LENDRUM et al. (7o) fanden bei schwerer aktiver Colitis eine Zunahme an opaleszent-negativen Clostridien, wohingegen sie bei wenig aktiver Colitis oder M. Crohn keinen Unterschied zur normalen Darmflora entdeckten. Dies würde die Beobachtung von SCHRÖDER et al. (97) erklären, daß hier der Metabolismus im wesentlichen gleich ist. KEIGHLEY u. Mitarb. (65) berichteten 1977 über einen loo-loooofachen Anstieg von E.coli und Bacteroides fragilis im

Jejunum, Ileum und Colon bei Crohn-Patienten, ohne näher auf die Krankheitsaktivität einzugehen. Da aber genau diese Bakterienarten unter Therapie mit Salazosulfapyridin vermindert werden (7o), dürfte bei Patienten mit M. Crohn keine gesteigerte Azo-Reduktion im Dünndarm stattfinden.
Das Wachstum der Darmbakterien ist qualitativ von der Nahrung abhängig (15). Eine besondere Diät könnte durch Änderung in der Zusammensetzung der Mikroorganismen die Ursache einer geringeren Spaltung sein. Bisher gibt es widersprüchliche Berichte über den Einfluß einer Elementardiät auf die Darmflora (6, 112). In den beiden erwähnten Arbeiten war das Untersuchungsmaterial sehr klein, so daß keine statistischen Aussagen gemacht werden konnten.

Zwei von 9 Patienten mit hohem Index erhielten eine Elementardiät, eine ballastfreie Kost, die hauptsächlich im oberen Dünndarm resorbiert wird. Beide waren schnelle Acetylierer und wiesen im Vergleich zu der Gruppe die niedrigsten Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP auf (8,7 bzw. 13,9 µg/ml). Bei minimalem Darminhalt sollten eigentlich bessere Absorptionsbedingungen für ein Medikament bestehen, was sich allerdings in höheren Plasmakonzentrationen widerspiegeln müßte. Eine Zunahme der Bioverfügbarkeit bei leerem Gastrointestinal-Trakt wurde für INH (76) beschrieben. Die Absorption von Metronidazol wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflußt (73), wohingegen diejenige von Hydralazin (75) oder Spironolacton (74) sogar gesteigert wird. - Einige weitere Patienten erhielten ebenfalls im akuten Stadium eine Elementardiät. Bei Wiederaufnahme der normalen Ernährung hatten sich Aktivität, Stuhlfrequenz, Dosis oder Begleitmedikation (z.B. Kohle-Compretten, Imodium^{R}, Reasec^{R} als Antidiarrhoica) jedoch so verändert, daß ein Vergleich der Konzentrationen nicht mehr möglich war. Es wäre interessant, die Auswirkungen dieser Diät auf die Flora im Zusammenhang mit Metabolismus und Resorption von SASP genauer zu prüfen. Denn viele Patienten mit chronischen Darmentzündungen werden über längere Zeiträume

mit ballastfreien Diäten ernährt.
Ein weiterer Grund für eine wechselnde Resorption von Sulfapyridin könnte in der Darmdurchblutung zu suchen sein.
WINNE zeigte 1971 am Rattendünndarm, daß die Absorption lipidlöslicher Substanzen, zu denen SASP und SP gehören, im Gegensatz zu wasserlöslichen Produkten mit steigendem Blutfluß in der Darmmucosa zunimmt (113). Die Permeabilität des Epithels im Intestinal-Trakt ist für hydrophile Teilchen gering und begrenzt ihre Resorption. Die regionale Darmdurchblutung bei Colitis ulcerosa und M. Crohn wurde von einer schwedischen Gruppe untersucht. HULTEN u. Mitarb. konnten bei klinisch schwerer Colitis ulcerosa oder Crohn'schen Colitis einen zwei- bis sechsfachen Anstieg des Blutflusses in der Mucosa und Submucosa des Colons messen. Morphologisch waren dilatierte und überfüllte Gefäße charakteristisch. Bei leichter, langdauernder Colitis ulcerosa, bei segmentalem M. Crohn des Colons oder bei Ileitis terminalis im späten fibrosierten Zustand erwies sich die Durchblutung gegenüber normalen Kontrollen als leicht oder signifikant vermindert. Histologisch stellte sich das Stadium der Fibrose durch eine stark ausgeprägte Rarifizierung von Gefäßen, besonders in den Segmenten mit Fibrosierung der Submucosa und des Mesenteriums, dar (59). Nach diesen Beobachtungen erschiene es logisch, wenn bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität eine größere Bioverfügbarkeit von SP gefunden würde. Dieses steht aber im Widerspruch zu den eigenen Ergebnissen. Daher scheinen Faktoren, wie die zuvor diskutierte Passagezeit und veränderte Bakterienflora für die gemessenen unterschiedlichen Plasmakonzentrationen wichtiger zu sein.
Eine Untersuchung von SCHNEIDER et al. (91) wirft die Frage auf, ob bei Patienten mit aktivem M. Crohn generell andere Resorptionsbedingungen für ein Medikament vorliegen. Bei 1o Crohn-Patienten,

von denen 8 Steroide und je einer Azathioprin bzw. SASP erhielten, wurden nach oraler Einnahme von Propranolol höhere Plasmakonzentrationen des ß-Blockers als bei 12 gesunden Probanden gemessen. Die einzelnen Werte unterlagen bei Crohn-Patienten einer größeren Schwankung als bei Kontrollpersonen. Einige hatten deutlich höhere Konzentrationen als die gesunden Probanden, andere ähnliche. Diese Beobachtung könnte auf den Krankheitszustand zurückzuführen sein, da die hohen Konzentrationen mit einem Anstieg in der Erythrozyten-Sedimentations-Rate zu korrelieren schienen. Bezüglich Aktivität oder Ausdehnung der Krankheit machten die Autoren keine Angaben. Ein verlangsamter Metabolismus von Propranolol könnte das Ergebnis ebenfalls erklären. Als Ursache wäre ein reduzierter "first-pass-effect" in der entzündeten Darmmucosa und ein mit Steroiden konkurrierender Abbau in der Leber zu nennen. - Patienten mit hoher Aktivität wiesen außer verminderten SP-Konzentrationen erniedrigte Albumin- und Hämoglobin-Konzentrationen im Blut auf (s. Tab. 2.2 - 3), die HULTEN et al. im Zusammenhang mit einer vermehrten Durchblutung des entzündeten Darmes diskutieren. Infolge des erhöhten hydrostatischen Kapillardruckes und einer gesteigerten Permeabilität der Blutgefäße in entzündeten Gebieten kommt es zu transkapillären Flüssigkeits- und Eiweißverlusten sowie zu freien Schleimhautblutungen aufgrund von Epithelläsionen (59).

Teilt man die Crohn-Patienten nach dem von BEST et al. entwickelten Aktivitätsindex in zwei Gruppen ein, so kann man zusammenfassend folgendes sagen: 1. Man findet bei Patienten mit hohem Index niedrigere Plasmakonzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP. 2. Diese Unterschiede sind bei langsamen Acetylierern deutlicher als bei schnellen Acetylierern. Als Ursachen kommen eine beschleunigte Passagezeit, eine verminderte SASP-Spaltung

aufgrund einer veränderten Darmflora, eine gesteigerte Darmdurchblutung und diätetische Einflüsse in Betracht.

IV.3. Lokalisation der Krankheit

DAS und STERNLIEB (24) nennen in einer Übersichtsarbeit - SASP und chronisch entzündliche Darmerkrankungen - eine Gesamt-SP-Konzentration von 38 µg/ml bei Lokalisation des M. Crohn im Dickdarm und von 22 µg/ml Serum, wenn Dünn- und Dickdarm betroffen sind. Bezüglich Aktivität oder Dosis machen die Autoren keine Angaben.

Auf eine mögliche Bedeutung der Lokalisation der Erkrankung für die Höhe der SP-Konzentration im Plasma weisen die eigenen Resultate hin. Langsame Acetylierer mit isolierten entzündlichen Veränderungen am Ileum (n=3) hatten niedrigere Gesamt-SP-Konzentrationen als diejenigen, deren Colon (n=4) bzw. Ileum und Colon (n=6) erkrankt war. Aktivität, Alter und Gewicht unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 3.1). Diese Beobachtung ist schwierig zu erklären. Da der Krankheitsbeginn in der zuerst genannten Gruppe mit 3 bis 6 Jahren im Mittel länger zurücklag als in den beiden anderen Gruppen, dürfte eine stärkere Fibrosierung des terminalen Ileums vorliegen. Unter der Annahme, daß schon im Ileum eine geringe Menge SP entstehen könnte, da auch dort Bakterien in kleiner Zahl auftreten (34), könnte die fehlende Resorption im terminalen Ileum zu niedrigeren Plasmakonzentrationen führen. Andererseits ist die kleine Zahl von nur drei untersuchten Patienten mit Ileitis terminalis zu bedenken. Der Unterschied könnte zufälliger Art sein, denn bei schnellen Acetylierern wurde keine Differenz sichtbar (s. Tab. 3.2). Allerdings sind bei schnellen Acetylierern alle in der vorliegenden Arbeit gefundenen Unterschiede deutlich geringer als bei langsamen Acetylierern. D.h., kleine Differenzen sind bei schnellen Acetylierern schwerer aufzuzeigen.

Obwohl Colitis ulcerosa und M. Crohn des Colons, sowohl im klinischen Verlauf als auch nach dem morphologischen Befund, zwei verschiedene Krankheitseinheiten darstellen, konnte für die Absorption von SASP und Metaboliten kein Unterschied festgestellt werden. Im Vergleich schneller und langsamer Acetylierer mit Colitis ulcerosa zeigten sich wie bei Patienten mit M. Crohn die durch den Acetylatortyp bedingten Konzentrationsunterschiede von SP und Metaboliten im Plasma (s. Tab. 4).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß sich bei langsamen Acetylatoren mit Ileitis terminalis niedrigere SP-Konzentrationen im Plasma finden als bei Patienten, die auch eine Colonbeteiligung aufweisen. Als Ursache wird eine verminderte SP-Resorption infolge von Fibrosierungen bei langem Krankheitsverlauf diskutiert. Patienten mit Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa (M. Crohn) zeigen eine ähnliche Kinetik für Salazosulfapryridin.

IV.4. Operation

Die Resorption eines Stoffes ist außer von seiner Lipidlöslichkeit, der Permeabilität des Epithels, der Durchblutungsstärke, einer Interaktion mit anderen Substanzen sowie der Kontaktzeit auch von der Größe der Oberfläche abhängig. Unter der Vorstellung, daß aus letzterem Grund eine Darmresektion die Plasmakonzentration eines Arzneimittels beeinflussen könnte, wurden operierte und nicht operierte Crohn-Patienten einander gegenübergegestellt.

DAS et al. (28) fanden im "steady-state" bei einem Patienten mit Colostoma im Quercolon bei einer täglichen Dosis von 3 g SASP 35,9 µg Gesamt-SP/ml Serum. Bei einem Patienten mit Ileotransversostomie und distal im Quercolon gelegenem Kunstafter betrug die Konzentration 12,2 µg Gesamt-SP/ml Serum. Leider machten die Autoren keine Angaben über den Acetylatortyp oder die Aktivität.

Als Ursache der niedrigeren Konzentration vermuten sie eine kleinere Oberfläche. Die Plasmakonzentration von SASP und Metaboliten des zuerst genannten Patienten lag im selben Bereich wie bei Personen mit intaktem Colon. Nach FINEGOLD u. Mitarb. (41) ist die Keimflora im Colostoma ähnlich wie die normale Faecalflora und kann vermutlich eine ausreichende Azospaltung bewirken.

Ileocoecalresezierte Patienten wiesen im Durchschnitt eine höhere SP-Konzentration auf als vergleichbare nicht operierte Patienten (s. Tab. 5.1 - 2). Beachtenswert ist, daß sich bei 3 der 4 langsamen Acetylierer und bei einem der beiden schnellen Acetylierer (34,o µg Gesamt-SP/ml) radiologisch oder endoskopisch eine Stenose im Anastomosenbereich nachweisen ließ. Eine äußerst enge Anastomose nach Ileocoecalresektion wurde auch bei einem anderen schnellen Acetylierer koloskopisch gesehen, bei dem sich eine wesentlich höhere SP-Konzentration (3o,8 µg/ml) als bei vier gleich behandelten, nicht operierten Patienten (1o,9 bis 22,2 µg/ml) fand. Die höhere SP-Konzentration bei ileocoecalresezierten Patienten könnte mit einer verlangsamten Passagezeit und dadurch vermehrter Absorption erklärt werden.

Langsame Acetylierer mit Teilresektion des Colons (Ileohemicolectomie) hatten, allerdings nicht signifikant, niedrigere SP-Konzentrationen im Vergleich zu nicht operierten Personen (s. Tab. 5.1). Diese Tendenz ließ sich wiederum bei schnellen Acetylierern nicht bestätigen (s. Tab. 5.2). Das Alter und das Gewicht der Patienten, die Aktivität der Erkrankung und die Anzahl der Jahre seit der Operation bieten keine Erklärung für den Befund. Es ist anzunehmen, daß infolge der guten Lipidlöslichkeit von SP auch eine kleinere Oberfläche zur fast vollständigen Absorption ausreicht, solange die Aktivität niedrig ist. Denn bei zwei operierten Patienten mit hohem Index wurden niedrige Konzentrationen gemessen (1. langsam, Index = 295 : 15,o µg Gesamt-SP/ml; 2. schnell, Index = 352 : 18,1 µg/ml). Außerdem ist zu vermuten, daß durch Fehlen der

Bauhinschen Klappe Bakterien zahlreicher im Ileum auftreten. Dadurch könnte,wie schon oben diskutiert,im Dünndarm die Azobindung gespalten werden und dort eine Resorption von SP stattfinden. Ein solcher Mechanismus würde auch zu höheren Konzentrationen bei einer Stenose beitragen, denn BISHOP und ALLCOCK (13) berichteten, daß sich oberhalb einer Obstruktion eine Dickdarmflora entwickelt. Bei drei Patienten mit Colectomie wurden ebenfalls den nicht operierten Patienten vergleichbare Plasmakonzentrationen gefunden (s. Tab. 8). Hieraus könnte man folgern, daß die Resorptionsfläche von Sigma und Rectum allein genügend groß ist. Dies stimmt auch mit den von der Firma Pharmacia mitgeteilten günstigen Resorptionsbedingungen für SASP in diesem Darmabschnitt überein. U. SCHULZ u. Mitarb. erklären damit die Wirksamkeit von Salazopyrin^{R}-Suppositorien bei Colitis ulcerosa im Rectosigmoid (98).
SCHRÖDER et al. (97) sowie DAS et al. (28) untersuchten Patienten mit Ileostoma. Sie fanden sehr niedrige Gesamt-SP-Konzentrationen im Blut und entdeckten fast die gesamte Dosis als unverändertes SASP im Stuhl wieder. Wir konnten bei zwei Patienten mit Ileostoma nahezu kein SP im Plasma messen, wohingegen die SASP-Konzentrationen im Blut und Urin im normalen Bereich lagen (s. Tab. 9). Im Ileostoma-Ausfluß finden sich mehr Bakterien als im normalen Ileum, aber deutlich weniger und in anderer Zusammensetzung als in normalen Faeces (47). SCHRÖDER u. Mitarb. führen die geringe Azoreduktion darauf zurück.

Die Auswirkungen einer Darmresektion auf den Metabolismus von SASP kann man folgendermaßen zusammenfassen. 1. Bei ileocoecalresezierten Patienten finden sich höhere Gesamt-SP-Konzentrationen als bei nicht operierten Patienten. Eine Ursache könnte die verlangsamte Darmpassage infolge einer Stenose sein. 2. Patienten mit Ileohemi-

colectomie oder totaler Resektion des Colonrahmens haben etwas niedrigere SP-Konzentrationen als nicht operierte Personen. Die Bioverfügbarkeit von SP reicht bei einem Index unter 15o aus, um in den therapeutischen Bereich (26) zu gelangen. Eine Reduktion von SASP im Dünndarm und eine ausgeprägte Resorption im Rectosigmoid werden als Erklärungen angeführt. 3. Fast kein SP wird im Blut von Patienten mit Ileostoma gefunden, aber ähnliche SASP-Konzentrationen wie bei nicht operierten Patienten.

IV.5. Medikamente

Zur Behandlung postoperativer Durchfälle bei M. Crohn wird häufig Cholestyramin, ein Anionenaustauscherharz eingesetzt. Die Wechselwirkung zwischen Salazosulfapyridin und Cholestyramin (Quantalan^{R}), die bei Ratten zu einer vermehrten Ausscheidung des ungespaltenen Moleküls im Stuhl führt (85), konnte in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht werden, da nur drei Patienten dieses Medikament einnahmen. Die gemessenen SASP- und SP-Konzentrationen unterschieden sich nicht auffällig vom übrigen Kollektiv (s. Tab. 1o). Wegen einer oft bei chronischen Darmentzündungen bestehenden hypochromen Anämie,erhielten einige Patienten orale Eisenpräparate. Die Gruppe ist aber bezüglich Dosis, Aktivität, Operation und Diagnose recht heterogen. Die SASP-Konzentrationen lagen in einem Bereich von o,6 bis 24,6 µg/ml Plasma. Zu der von DAS und EASTWOOD (22) an 5 Probanden beobachteten verminderten SASP-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Eisensulfat kann deshalb nicht Stellung genommen werden.

Unsere Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine Interaktion mit 6-Methyl-Prednisolon. Ein fehlender Einfluß von Glucocorticoiden auf die Resorption von SASP und Metaboliten wurde von AZAD KHAN und TRUELOVE (7) sowie von SCHRÖDER et al. (97) beschrieben. Diese Tatsache erscheint wichtig, da Corticoide häufig in Kombination mit Azulfidine^{R} verabreicht werden. Einschränkend muß

aber gesagt werden, daß die überwiegende Zahl unserer Patienten Steroide erhielt und nur bei drei Personen ein direkter Vergleich mit und ohne Corticoide durchgeführt werden konnte (s. Tab. 11).

IV.6. Plasmakonzentration von 5-Aminosalicylsäure

Nachdem zwei Arbeiten (8, 58) vorliegen, die als Wirksubstanz des Medikamentes die 5-Aminosalicylsäure vermuten lassen, wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration an SP und 5-ASA besteht. Wie in vorangehenden kinetischen Studien (26, 94) lag die Gesamt-5-ASA-Konzentration (5-ASA + Ac-5-ASA) unter 2 µg/ml Plasma und war unabhängig vom Acetylatortyp (s. Tab. 12).

Die individuelle Streuung der 5-ASA-Konzentration im Plasma wurde exemplarisch bei einer Person aus 6 Blutproben (in wöchentlichem Abstand) bestimmt und ergab o,5 $\pm$ o,4 µg/ml ($\bar{x} \pm s$).

Eine Relation zwischen der SP- und Gesamt-5-ASA-Konzentration im Plasma bestand nicht. Da eine lokale Wirkung von 5-ASA angenommen werden muß, dürfte die Gewebskonzentration in der Darmwand und nicht die systemisch vorhandene Menge an Arzneistoff von Bedeutung sein. Unter einer solchen Annahme wäre die im Blut gemessene SP-Konzentration nur bezüglich der toxischen Nebenwirkungen von Azulfidine^{R} klinisch bedeutsam.

Die Beobachtung von DAS et al. (26), daß eine Gesamt-SP-Konzentration zwischen 2o und 5o µg/ml Serum am besten mit einer klinischen Besserung der Colitis ulcerosa ohne medikamentöse Nebenwirkungen korrelierte, könnte als Hinweis für eine ausreichende Spaltung von SASP und somit Verfügbarkeit von 5-ASA verstanden werden. Ein Bericht von COWAN et al. (19) verdeutlicht, daß SP-Konzentrationen über 2o µg/ml nicht unbedingt Therapieerfolge garantieren. Bei 9 von 11 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa und Gesamt-SP-Konzentrationen über 2o µg/ml wiesen die Untersucher

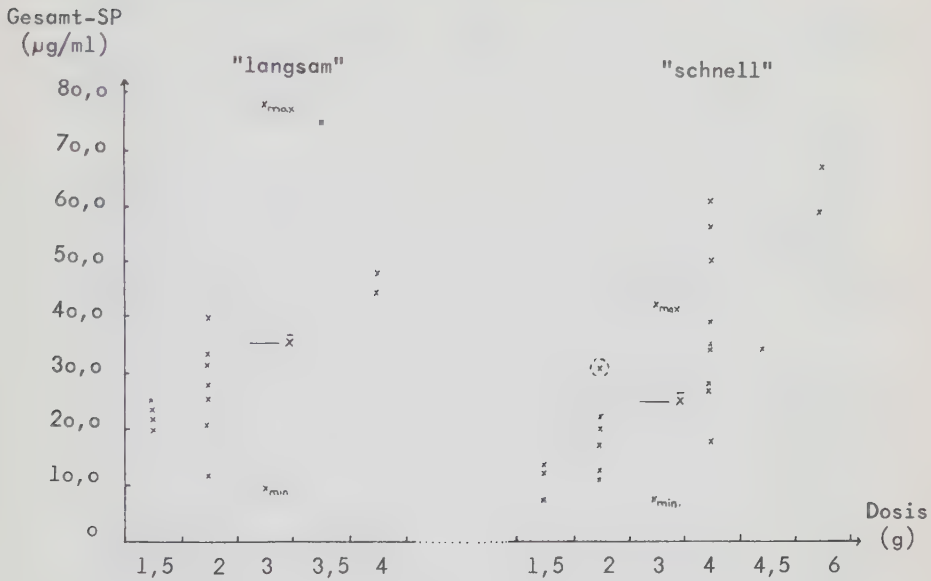
eine Obstipation ("faecal stasis") proximal des erkrankten distalen Colonsegmentes nach. Ohne die SASP-Dosis zu ändern, konnte nach Behandlung mit Kleie oder hydrophilen Kolloiden eine Remission erzielt werden. Aus dieser Beobachtung folgern die Autoren, daß für die Wirksamkeit von SASP die Freisetzung der Spaltprodukte im Lumen des erkrankten Abschnittes notwendig ist.

IV.7. Dosierung von Salazosulfapyridin

Eine Dosisabhängigkeit der Sulfapyridin-Konzentration, die sich in unseren Resultaten andeutet (s. Tab. 13 und Abb. 12), zeigten DAS et al. (26) in ihrer Studie über den Metabolismus von SASP.

Nach den vorliegenden Ergebnissen reicht eine tägliche Dosis von 3 g Azulfidine^{R} sowohl bei langsamen und schnellen Acetylatoren als auch bei resezierten Patienten aus, um in den für die Colitis ulcerosa als therapeutisch wirksam beschriebenen SP-Konzentrationsbereich (26) zu gelangen. Bei hoher Aktivität wird dieser leicht unterschritten. AZAD KHAN und TRUELOVE (7) schließen aus ihren Ergebnissen, daß die unter einer Erhaltungsdosis von 2 g in einer Remissionsphase im Blut zirkulierende Menge an SP die Neigung zu einem Rezidiv nicht beeinflussen könne. Sie nehmen an, daß bei einem Rezidiv die Plasmakonzentration trotz gleichbleibender Dosis sinkt und erst wieder ansteigt, wenn sich der Patient erneut in Remission befindet. Die Ausdehnung der Colitis sei für das Ausmaß des Konzentrationsabfalls verantwortlich. Man könnte hieraus aber auch folgern, daß die Dosis individuell variiert werden muß, um gleiche Wirkspiegel zu erhalten. Auf die Wichtigkeit von Plasmakonzentrationsbestimmungen für eine optimale Therapie, auch mit anderen Medikamenten, weisen viele Untersuchungen hin (67).

Abb. 12: Dosisabhängigkeit der SP-Konzentration



[1] $\bar{x}$	22,6	26,9	34,9	75,3	46,5		10,9	19,0	25,0	39,1	34,8	63,5
[2] s	2,1	9,0	16,4	-	-		3,3	7,2	9,3	14,3	-	-

[1] = Mittelwert

[2] = Standardabweichung

(x) = enge Anastomose bei IC

IV.8. Patienten-Compliance

Unter dem Begriff Compliance wird die Bereitschaft des Patienten zur regelmäßigen Einnahme verordneter Medikamente verstanden. Die Nicht-Befolgung ärztlicher Ratschläge ist ein altes Problem, welches aber erst in den letzten Jahren zu systematischen Untersuchungen geführt hat (92).

Bei 17 % der untersuchten Patienten wurde weniger als 5 ug Gesamt-Sulfapyridin pro ml Plasma gemessen. Da als Ursache weder hohe Aktivität, noch Darmresektion oder niedrige Dosierung in Frage kamen, kann eine Compliance von maximal 83 % angenommen werden. Eine genaue Bestimmung der Compliance wäre nur möglich, wenn man täglich die Konzentration des Pharmakons untersuchen würde. Um einen eventuellen therapeutischen Mißerfolg dem Arzneimittel zuschreiben zu können, muß dessen regelmäßige Einnahme vorausgesetzt werden. Bei einer chronischen Erkrankung, die einer Dauermedikation bedarf, dürfte die Gefahr einer Non-Compliance besonders groß sein. Sie beträgt z.B. bei der medikamentösen Therapie der Hypertonie bis zu 83 % (5o). Für einen pharmakologischen Effekt ist ein bestimmter "Wirkspiegel" erforderlich.

Es erscheint deshalb bei einer kontrollierten Arzneimittelstudie zur Prüfung der Wirksamkeit eines Pharmakons gegenüber Placebo wichtig, die Konzentration des Medikamentes zu messen, um den Wert für die Therapie richtig beurteilen zu können.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen von Salazosulfapyridin (SASP) und Metaboliten (SP, 5-ASA) bei 98 Patienten (68 M. Crohn, 19 Colitis ulcerosa, 8 nicht klassifizierte Colititiden, 1 Coloncarcinom, 1 Strahlenenteritis, 1 Rectosigmoiditis) gemessen. Bei Crohn-Patienten wurde die Bedeutung des genetisch festgelegten Acetylatorphänotypes, der Krankheitsaktivität, der Lokalisation der Krankheit sowie einer Darmoperation für die Kinetik des Medikamentes untersucht.

Ergebnisse:

1. 52 % der Patienten waren langsame Acetylierer.
2. Langsame Acetylierer wiesen höhere Konzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP auf als schnelle Acetylierer. Das Ausmaß der Konjugation mit Glucuronsäure wirkte sich nicht auf die Konzentration an Gesamt-SP im Plasma aus.
3. Die Acetylierung von 5-ASA unterlag nicht wie SP der polymorphen Acetylierung. Eine Korrelation zwischen der Konzentration an Gesamt-SP und 5-ASA+Ac-5-ASA im Blut bestand nicht.
4. Bei Patienten mit einem Aktivitätsindex über 150 wurden geringere Konzentrationen an Gesamt-SP und freiem SP im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem Index gemessen. Die Unterschiede waren bei langsamen deutlicher als bei schnellen Acetylierern.
5. Bei langsamen Acetylierern mit Ileitis terminalis fanden sich niedrigere SP-Konzentrationen im Plasma als bei Patienten mit Colonbefall.
6. Patienten mit Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa (M. Crohn) zeigten ähnliche Plasmakonzentrationen von SASP und seinen Abbauprodukten.
7. Verglichen mit nicht operierten wurden bei ileocoecalresezierten Patienten höhere bzw. bei ileohemicolectomierten Patienten niedrigere SP-Konzentrationen gemessen. Bei Patienten mit

Ileostoma fanden sich nur äußerst geringe Konzentrationen von SP im Blut.

8. Die SASP-Konzentrationen unterlagen einer breiten Streuung, zeigten aber keine Beeinflussung durch die obengenannten Faktoren.

9. Die Compliance betrug maximal 83 %.

Aus den Untersuchungen kann man folgern, daß Patienten mit niedriger Aktivität ihrer Erkrankung - im Gegensatz zu jenen mit hoher Krankheitsaktivität -, selbst nach Teilresektion des Darmes, mit einer Dosis von 3 g SASP/d therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen von 2o - 5o µg/ml erreichen. Die Ergebnisse, ebenso wie die beobachtete Compliance, legen nahe, bei Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Medikamentes die Messung von Plasmakonzentrationen einzubeziehen, um über die Dosis-Wirkungs-Beziehung sicherere Aussagen machen zu können.

Herrn Prof. Dr. W. Dölle danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. P. Bieck meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Herrn Dr. Antonin, Oberarzt an der Medizinischen Klinik Cannstatt, sowie den Schwestern der Station C 1 und insbesondere Schwester Marianne von der gastroenterologischen Ambulanz bin ich für die Hilfe bei der Bereitstellung des Untersuchungsmaterials dankbar.

VI. Literaturverzeichnis

1. A MULTICENTRE TRIAL: Sulphsalazine in asymptomatic Crohn's disease.
Gut 18, 69-72 (1977)

2. ALLAN, R., D.M. STEINBERG, J. ALEXANDER-WILLIAMS and W.T. COOKE: Crohn's disease involving the colon: an audit of clinical management.
Gastroenterology 73, 723-732 (1977)

3. ANTHONISEN, P., F. BARANY, O. FOLKENBORG, A. HOLTZ, S. JARNUM, M. KRISTENSEN, P. RIIS, A. WALAN and H. WORNING: The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin^{R}) in Crohn's disease. A controlled double-blind study.
Scand. J. Gastroenterol. 9, 549-554 (1974)

4. APPEL, A. und K. JAEGER: Colitis granulomatosa- ein zunehmendes Problem.
Med. Welt 29, 787-79o (1978)

5. ARMSTRONG, A.R. and H.E. PEART: Comparison between the behaviour of eskimoes and non-eskimoes to the administration of isoniazid.
American Review of Respiratory Diseases 81, 588-594 (196o)

6. ATTEBERY, H.R., V.L. SUTTER and S.M. FINEGOLD: Effect of a partially chemically defined diet on normal human faecal flora.
Am. J. clin. Nutr. 25, 1391-1398 (1972)

7. AZAD KHAN, A.K. and S.C. TRUELOVE: The actions of sulphasalazine. In: Topics in Gastroenterology 4, 367-381, Oxford 1976

8. AZAD KHAN, A.K., J. PIRIS and S.C. TRUELOVE: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine.
Lancet 2, 892-895 (1977)

9. BARON, J.H., A.M. CONNELL, J.E. LENNARD-JONES and F.A. JONES: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis.
Lancet 1, 1094-1096 (1962)

10. BASU, M.K., P. ASQUITH, R.A. THOMPSON and W.T. COOKE: Oral manifestations of Crohn's disease.
Gut 16, 249-254 (1975)

11. BERGMAN, L. and U. KRAUSE: Crohn's disease. A long-term study of the clinical course in 186 patients.
Scand. J. Gastroenterol. 12, 937-944 (1977)

12. BEST, W.R., J.M. BECKTEL, J.W. SINGLETON and F. KERN Jr.: Development of a Crohn's disease activity index.
Gastroenterology 70, 439-444 (1976)

13. BISHOP, R.F. and E.A. ALLCOCK: Bacterial flora of the intestine in acute intestinal obstruction.
Br. med. J. 1, 766-770 (1960)

14. BLOCK, M. B., H.K. GENANT and J.B. KIRSNER: Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine.
N. Engl. J. Med. 282, 380-382 (1970)

15. BOUNOUS, G. and G.J. DEVROEDE: Effects of an elemental diet on human faecal flora.
Gastroenterology 66, 210-214 (1974)

16. BRATTON, A.C. and E.K. MARSHALL Jr.: A new coupling component for sulfanilamide determination.
J. Biol. Chem. 128, 537-550 (1939)

17. BUTT, A.A., H.O.J. COLLIER, P.J. GARDINER and S.A. SAEED: Effects on prostaglandin biosynthesis of drugs affecting gastrointestinal function.
Gut 15, 344 (1974)

18. COOKE, E.M.: Faecal flora of patients with ulcerative colitis during treatment with salicylazosulphapyridine. Gut 1o, 565-568 (1969)

19. COWAN, G.O., K.M. DAS and M.A. EASTWOOD: Further studies of sulphasalazine metabolism in the treatment of ulcerative colitis. Br. med. J. 2, 1o57-1o59 (1977)

2o. CROHN, B.B., L. GINZBURG and G.D. OPPENHEIMER: Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. JAMA 99, 1323-1329 (1932)

21. DAS, K.M.: Salicylazosulfapyridine metabolism in clinical practice. PhD thesis, University of Edinburgh (1973)

22. DAS, K.M. and M.A. EASTWOOD: Effect of iron and calcium on salicylazosulphapyridine metabolism. Scott. med. J. 18, 45-5o (1973)

23. DAS, K.M. and M.A. EASTWOOD: Acetylation polymorphism of sulfapyridine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin. Pharmacol. Ther. 18, 514-52o (1975)

24. DAS, K.M. and I. STERNLIEB: Salicylazosulfapyridine in inflammatory bowel disease. The American of Digestive Diseases 2o, 971-976 (1975)

25. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS and W. SIRCUS: Salazopyrin metabolism in ulcerative colitis. Gut 13, 84o (1972)

26. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS and W. SIRCUS: The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolises and response to treatment in inpatients. II. The relationship between metabolites and the progress of the disease studied in out-patients. Gut 14, 631-641 (1973)

27. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS and W. SIRCUS: Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype.
N. Engl. J. Med. 289, 491-495 (1973)

28. DAS, K.M., M.A. EASTWOOD, J.P.A. McMANUS and W. SIRCUS: The role of the colon in the metabolism of salicylazosulphapyridine.
Scand. J. Gastroenterol. 9, 137-141 (1974)

29. DICK, A.P., M.J. GRAYSON, R.G. CARPENTER and A. PETRIE: Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis.
Gut 5, 437-442 (1964)

3o. DIEM, K. und C. LENTNER: Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten, S. 62, 8. Aufl., Basel (1977)

31. DISSANAYAKE, A.S. and S.C. TRUELOVE: A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin).
Gut 14, 923-926 (1973)

32. DONNELLY, B.J., P.V. DELANEY and T.M. HEALY: Evidence for a transmissible factor in Crohn's disease.
Gut 18, 36o-363 (1977)

33. DOVER, N.: Salazopyrin (Azulfidine) treatment in scleroderma.
Isr. J. Med. Sci. 17, 13o1-13o3 (1971)

34. DRASAR, B.S., M. SHINER and G.M. McLEOD: The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons.
Gastroenterology 56, 71-79 (1969)

35. DRAYER, D.E. and M.M. REIDENBERG: Commentary. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 251-258 (1977)

36. DVORAK, A.M., G.R. DICKERSIN, J.E. OSAGE and R.A. MONAHAN: Absence of virus structures in Crohn's disease tissues studies by electron microscopy.
Lancet 1, 328 (1978)

37. DVORAK, A.M., R.A. MONAHAN, J.E. OSAGE and G.R. DICKERSIN: Mast-cell degranulation in Crohn's disease.
Lancet 1, 498 (1978)

38. EASTWOOD, M.: Aetiology of Crohn's disease.
Lancet 2, 1366 (1978)

39. EVANS, D.A.P. and T.A. WHITE: Human acetylation polymorphism.
J. Lab. Clin. Med. 63, 394-4o3 (1964)

4o. EVANS, D.A.P., K.A. MANLEY and V.A. McKUSICK: Genetic control of isoniazid metabolism in man.
Br. med. J. 2, 485-491 (196o)

41. FINEGOLD, S.M., V.I. SUTTER, J.D. BOYLE and K. SHIMADA: The normal flora of ileostomy and transverse colostomy effluents.
J. Infect. Dis. 122, 376-381 (197o)

42. FRANKLIN, J.L. and I.H. ROSENBERG: Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine).
Gastroenterology 64, 517-525 (1973)

43. FRÖHLICH, H., H. HUCHZERMEYER und H.ST. STENDER: Röntgenologische Befunde bei der Ösophagitis regionalis Crohn.
Fortschr. Röntgenstr. 125, 497 (1976)

44. FUNG, W.P., E.H. MONTEIRO, H.B. ANG, K.M. KHO and S.K. LEE: Ulcerative postdysenteric colitis.
Am. J. Gastroenterol. 57, 341-348 (1972)

45. GELBER, R., J.H. PETERS, G.R. GORDON, A.J. GLAZKO and L. LEVY: The polymorphic acetylation of dapsone in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 12, 225-238 (1971)

46. GOLDSTEIN, F. and M.G. MURDOCK: Clinical and radiological improvement of regional enteritis and enterocolitis after treatment with salicylazosulfapyridine.
Am. J. Dig. Dis. 16, 421-431 (1971)

47. GORBACH, S.L., L. NAHAS, L. WEINSTEIN, R. LEVITAN and J.F. PATTERSON: Studies of intestinal microflora. IV. The microflora of ileostomy effluent: a unique microbial ecology.
Gastroenterology 53, 874-88o (1967)

48. GORBACH, S.L., L. NAHAS, A.G. PLAUT, L. WEINSTEIN, J.F. PATTERSON and R. LEVITAN: Studies of intestinal microflora. Faecal microbiol ecology in ulcerative colitis and regional enteritis: relationship to severity of disease and chemotherapy.
Gastroenterology 54, 575-587 (1968)

49. GOULD, S.R. and J.E. LENNARD-JONES: Production of prostaglandins in ulcerative colitis and their inhibition by sulphasalazine.
Gut 17, 828 (1976)

5o. GUNDERT-REMY, U., W. GERLING und L. NAGEL: Untersuchungen zur Regelmäßigkeit der Einnahme von Arzneimitteln bei Patienten einer Medizinischen Universitätsklinik. In: VOGT, W.: Klin. Pharmakol. exp. Med. Cantor, Aulendorf (1976)

51. HAGGIT, R.C. and W.A. MEISSNER: Crohn's disease of the upper gastro-intestinal tract.
Am. J. Clin. Pathol. 59, 613 (1973)

52. HANNGREN, A., E. HANSSON, N. SVARTZ and S. ULLBERG: Distribution and metabolism of salicyl-azo-sulfapyridine. I. A study with C^{14}-salicyl-azo-sulfapyridine and C^{14}-5-amino-salicyl acid.
Acta Med. Scand. 173, 61-72 (1963)
II. A study with S^{35}-salicyl-azo-sulfapyridine and S^{35}-sulfapyridine.
Acta Med. Scand. 173, 391-399 (1963)

53. HANSSON, K.A.: Determination of free and acetylated 5-aminosalicylic acid in serum and urine after administration of salicylazosulphapyridine.
Acta Pharm. Suec. 10, 153-155 (1973)

54. HANSSON, K.A. and M. SANDBERG: Determination of sulphapyridine and its metabolites in biological materials after administration of salicylazosulphapyridine.
Acta Pharm. Suec. 10, 87-92 (1973)

55. HARRIS, J., E.Q. ARCHAMPONG and C.G. CLARK: The effect of salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured "in vivo" and "in vitro".
Gut 13, 855 (1972)

56. HASHEM, N., S. KHALIFA and A. NOUR: The frequency of isoniazid acetylase enzyme deficiency among Egyptians.
American Journal of Physical Anthropology 31, 97-102 (1969)

57. HEARSE, D.J. and W.W. WEBER: Multiple N-acetyltransferases and drug metabolism.
Biochem. J. 132, 519-526 (1973)

58. HEES, P.A.M. van, J.H.M. van TONGEREN, J.H. BAKKER and H.J.J. van LIER: Active therapeutic moiety of sulphasalazine.
Lancet 1, 277 (1978)

59. HULTEN, L., J. LINDHAGEN, O. LUNGREN, S. FASTH and C. ÅHREN: Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gastroenterology 72, 388-396 (1977)

6o. JANSEN, J.A.: Kinetics of the binding of salicylazosulfapyridine to human serum albumin.
Acta pharmacol. et toxicol. 41, 4o1-416 (1977)

61. JAUP, B.H.: Salazosulfapyridin-induziertes Lupus-erythematodes-Syndrom bei Colitis ulcerosa,
Dtsch. med. Wschr. 1o3, 1211-1213 (1978)

62. JOHNSTONE, E.C.: Relationship between acetylator status and inhibition of monoamine oxidase, excretion of free drug and antidepressant response in depressed patients on phenelzine.
Psychopharmacologia 46, 289-294 (1976)

63. JUHL, R. P., R.W. SUMMERS, J.K. GUILLORY, S.M. BLAUG, F.H. CHENG and D.D. BROWN: Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability.
Clin. Pharm. Ther. 2o, 387-394 (1976)

64. KARIM, A.K.M.B. and D.A.P. EVANS: Polymorphic acetylation of nitrazepam.
J. med. Gen. 13, 17-19 (1976)

65. KEIGHLEY, M.R.B., Y. ARABI, F. DIMOCK, D.W. BURDON and J. ALEXANDER-WILLIAMS: Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora.
Gut 18, A 423-424 (1977)

66. KIRSNER, J.B.: Inflammatory bowel disease.
Am. J. Gastroenterol. 69, 253-271 (1978)

67. KOCH-WESER, J.: Serum drug concentrations as therapeutic guides.
N. Engl. J. Med. 287, 227-231 (1972)

68. KOISCHWITZ, D., G. BRECHT, F. GERLACH und K. LACKNER: Die Manifestation der Enteritis regionalis (M. Crohn) an Magen und Duodenum. ROEFO 125, 5o1 (1976)

69. KYLE, J.: An epidemiological study of Crohn's disease in northeast Scotland. Gastroenterology 61, 826-833 (1971)

7o. LENDRUM, R., J.G. WALKER, B. WEST and M.J. HILL: Effects of sulphasalazine (salazopyrin) on faecal flora in patients with inflammatory bowel disease. Gut 15, 344 (1974)

71. LENNARD-JONES, J.E., A.J. LONGMORE, A.C. NEWELL, C.W.E. WILSON and F.A. JONES: An assessment of Prednisone, Salazopyrin and topical hydrocortisone hemi-succinate used as outpatient treatment for ulcerative colitis. Gut 1, 217-222 (196o)

72. LUNDE, P.K.M., K. FRISLID and V. HANSTEEN: Disease and acetylation polymorphism. Clin. Pharmacokinet. 2, 182-197 (1977)

73. MELANDER, A., G. KAHLMETER, C. KAMME and B. URSING: Bioavailability of Metronidazole in fasting and non-fasting healthy subjects and in patients with Crohn's disease. Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 69-72 (1977)

74. MELANDER, A., K. DANIELSON, B. SCHERSTEN, T. THULIN and E. WÅHLIN: Enhancement by food of canrenone bioavailability from spironolactone. Clin. Pharmacol. Ther. 22, 1oo-1o3 (1977)

75. MELANDER, A., K. DANIELSON, A. HANSON, B. RUDELL, B. SCHERSTEN, T. THULIN and E. WÅHLIN: Enhancement of hydralazine bioavailability by food. Clin. Pharmacol. Ther. 22, 1o4-1o7 (1977)

76. MELANDER, A., K. DANIELSON, L. JANSSON, C. RERUP, B. SCHERSTEN, T. THULIN and E. WÅHLIN: Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food.
Acta Med. Scand. 2oo, 93-97 (1976)

77. MELMON, K.L. and H.F. MORELLI: Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics. S 65-66, 2. Aufl., Macmillan Publishing Co., New York, London, Toronto (1978)

78. MENNIE, A.T., V.M. DALLEY, L.C. DINNEEN and H.O.J. COLLIER: Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate.
Lancet 2,2, 942-943 (1975)

79. MISIEWICZ, J.J., J.E. LENNARD-JONES, A.M. CONNELL, J.H. BARON and F.A. JONES: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis.
Lancet 1, 185-188 (1965)

8o. MOERTEL, C.G. and J.A. BARGEN: A critical analysis of the use of salicylazosulfapyridine in chronic ulcerative colitis.
Ann. Intern. Med. 51, 879-889 (1959)

81. NORTHFIELD, T.C.: Ulcerative colitis and Crohn's colitis: differential diagnosis and treatment.
Drugs 14, 198-2o6 (1977)

82. PEPPERCORN, M.A. and P. GOLDMAN: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 555-562 (1972)

83. PEPPERCORN, M.A. and P. GOLDMAN: Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites.
Gastroenterology 64, 24o-245 (1973)

84. PERSON, J.R. and R.S. ROGERS III: Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. Arch. Dermatol. 113, 61o-615 (1977)

85. PIENIASZEK, H.J.Jr. and T.R. BATES: Cholestyramine-induced inhibition of salicylazosulfapyridine (sulfasalazine) metabolism by rat intestinal microflora. J. Pharmacol. Exp. Ther. 198, 24o-245 (1976)

86. PROTOKOLL vom 2o.5.1975: Multicenter Studie zur Behandlung des Morbus Crohn. Medizinische Universitätsklinik, D 74oo Tübingen

87. RAUCH, K. und H. WEILAND: Behandlung der radiogenen Kolitis mit Salicylazosulfapyridin (Azulfidine^{R}). Strahlentherapie 143, 66o-663 (1972)

88. REIDENBERG, M.M., D.E. DRAYER, M. LEVY and H. WARNER: Polymorphic acetylation of procainamide in man. Clin. Pharmacol. Ther. 17, 722-73o (1975)

89. REMMER, H. and H.J. MERKER: Part II. Metabolic aspects of the toxicity of drugs. Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 79-97 (1965)

9o. SANDBERG, M. and K.A. HANSSON: Determination of salicylazo-sulphapyridine in biological materials. Acta Pharm. Suec. 1o, 1o7-11o (1973)

91. SCHNEIDER, R.E., J. BABB, H. BISHOP, M. MITCHARD and A.M. HOARE: Plasma levels of propranolol in treated patients with coeliac disease and patients with Crohn's disease. Br. med. J. 2, 794-795 (1976)

92. SCHREY, A.: Patienten-Compliance. Med. Klinik 72, 2179-2185 (1977)

93. SCHRÖDER, H.: Simplified method for determining acetylator phenotype.
Br. med. J. 3, 5o6-5o7 (1972)

94. SCHRÖDER, H. and D.E.S. CAMPBELL: Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 539-551 (1972)

95. SCHRÖDER, H. and D.A.P. EVANS: Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects.
Gut 13, 278-284 (1972)

96. SCHRÖDER, H. and D.A.P. EVANS: The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man.
J. med. Gen. 9, 168-171 (1972)

97. SCHRÖDER, H., R.M. LEWKONIA and D.A.P. EVANS: Metabolism of salicylazosulfapyridine in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis. Effects of colectomy and of phenobarbital.
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 8o2-8o9 (1973)

98. SCHULZ, U., P. HANKE und K. STEIGE: Über die rektale Wirkung von Salazopyrin bei Colitis ulcerosa im doppelten Blindversuch.
Wien. Z. Inn. Med. 54, 185-189 (1973)

99. SINGLETON, J.W.: The national cooperative Crohn's disease study (NCCDS): preliminary results of part I.
Gastroenterology 7o, 938 (1976)

loo. SMITH, I.S., S. YOUNG, G. GILLESPIE, J. O'CONNOR and R. BELL: Epidemiological aspects of Crohn's disease in Clydesdale 1961-197o.
Gut 16, 62-67 (1975)

lol. STRÖM, J.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): a report on four cases with three deaths.
Scand. J. Infect. Dis. 1, 2o9-216 (1969)

1o2. SUMMERS, R.W. and J.W. SINGLETON: National cooperative Crohn's disease study (NCCDS): a controlled prospective trial of three drugs vs placebo.
Gut 18, A 972-973 (1977)

1o3. SVARTZ, N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation.
Acta Med. Scand. 11o, 577-598 (1942)

1o4. SVARTZ, N.: The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with Salazopyrin and attempts of desensitization in cases of hypersensitiveness to sulfa.
Acta Med. Scand. 2o6, 465-471 (1948)

1o5. TRUELOVE, S.C. and A.S. PENA: Course and prognosis of Crohn's disease.
Gut 17, 192-2o1 (1976)

1o6. TRUELOVE, S.C., G. WATKINSON and G. DRAPER: Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis.
Br. med. J. 2, 17o8-1711 (1962)

1o7. WARD, M.: The pathogenesis of Crohn's disease.
Lancet 2, 9o3-9o5 (1977)

1o8. WELLS, C.: Ulcerative colitis and Crohn's disease.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1o5-12o (1952)

1o9. WENCKERT, A., M. KRISTENSEN, A.E. EKLUND, F. BARANY, S. JARNUM, H. WORNING, A. FOLKENBORG, A. HOLTZ, O. BONNEVIE and P. RIIS: The long-term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin^{R}) in primarily resected patients with Crohn's disease. A controlled double-blind trial.
Scand. J. Gastroenterol. 13, 161-167 (1978)

11o. WERLIN, S.L. and R.J. GRAND: Bloody diarrhea- a new complication of sulfasalazine.
J. Pediatr. 92, 45o-451 (1978)

111. WHITE, S.A., E. NASSAU, W.R. BURNHAM, J.L. STANFORD and J.E. LENNARD-JONES: Further evidence for a mycobacterial aetiology of Crohn's disease.
Gut 19, A 443-444 (1978)

112. WINITZ, M., D.A. SEEDMAN and J. GRAFF: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. Effects on gut microflora population.
Am. J. Clin. Nutr. 23, 546-559 (197o)

113. WINNE, D.: Die Bedeutung der Blutdränage in der Pharmakokinetik der enteralen Resorption.
Med. Welt 22, 632-64o (1971)

VII. Lebenslauf

Am 6. Juli 1954 wurde ich Angelika Junker, als Tochter des Maschinenbauingenieurs Abbo Junker und der Elise Junker, geb. Altberg, in Stuttgart-Hedelfingen geboren.

Die 4-jährige Grundschule besuchte ich 1961 - 1965 in Altbach am Neckar. Danach trat ich in das Theodor-Heuss-Gymnasium in Esslingen ein, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte. Ein Semester studierte ich Mathematik, Volks- und Betriebswirtschaft in Freiburg. Die Zulassung zum Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen erhielt ich zum Sommersemester 1974, wo ich im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1979 den 2. Abschnitt ablegte. Das praktische Jahr absolvierte ich mit dem Wahlfach Pädiatrie vom 15. Oktober 1979 bis 21. September 1980 an den Städt. Krankenanstalten Esslingen. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 16. Oktober 1980.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145